

**Aus der Medizinischen Klinik  
mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie  
Charité; Campus Virchow-Klinikum  
der Medizinischen Fakultät Charité  
der Humboldt-Universität zu Berlin  
(Direktor: Professor. Dr. med. Bertram Wiedenmann)**

## **HABILITATIONSSCHRIFT**

# **Endoskopische Diagnostik und Therapie bei perihilären Cholangiokarzinomen (Klatskintumore)**

**Zur Erlangung der  
Venia Legendi für das Fach Innere Medizin**

**vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité  
der Humboldt-Universität zu Berlin**

**von Dr. med.  
Hassan Abou-Rebyeh  
aus Frankfurt am Main**

Dekan: Prof. Dr. Joachim W. Dudenhausen und Prof. Dr. med. Martin Paul

Gutachter:     1. Prof. Dr. P. Galle, Mainz  
                  2. Prof. Dr. W. Schmidt, Bochum

Zugelassen zum Habilitationsverfahren am 8.3.2004  
Öffentlich-wissenschaftlicher Vortrag am 18. 4. 2005

## **Zusammenfassung**

Die ERC ist der diagnostisch Goldstandard bei Patienten mit Verdacht auf Klatskintumor. Zusätzlich bietet eine ERC die Möglichkeit der zytologischen und histologischen Diagnosesicherung. Zum Diagnosezeitpunkt sind die meisten Klatskintumore nicht mehr kurativ resektabel. Bei diesen Patienten kann die ERC zugleich zur Stenteinlage genutzt werden. Die MRCP kann bei vielen Patienten die diagnostische ERC ersetzen. Vorteile der MRCP sind die fehlende Invasivität und die Darstellung intrahepatischer Gallenwege, welche infolge Tumorokklusion oder Gastrektomie nicht retrograd kontrastierbar sind. Wir konnten die Morbidität und Mortalität der post-ERC-Cholangitis bei Patienten mit Klatskintumor deutlich reduzieren, in dem wir nach der MRCP-gestützter Bestimmung des Drainageziels nur eine unilaterale Kontrastierung und Stenteinlage durchführten. Die bisherigen Prognosefaktoren wie z.B. das Tumorstadium können den postoperativen Verlauf nach Tumoresektion nur ungenügend prognostizieren. Die DNA-Zytometrie stellt einen alternativen Prognosefaktor dar. Im Gegensatz zu unseren Patienten mit diploiden bzw. polyploiden Klatskintumoren zeigten Patienten mit aneuploiden Tumoren trotz kurativer Resektion eine sehr schlechte Prognose. Offensichtlich metastasieren aneuploide Cholangiokarzinome früh, so dass bei Diagnosestellung bereits häufig schon unsichtbare Mikrometastasen vorliegen.

Bei einigen Patienten mit Klatskintumor liegt eine Billroth II-Gastro-Jejunostomie vor, welches die endoskopische Erreichbarkeit der Majorpapille erschwert. Bei 86% dieser Patienten gelang es uns dennoch, die Majorpapille endoskopisch zu erreichen. Durch ein speziell konstruiertes S-förmiges Papillotom konnten wir trotz der inversen Endoskopposition an der Papille eine sichere Papillotomie durchführen. Die perkutane Drainagetherapie mittels PTCD zur externen Galleableitung oder mittels perkutan-transhepatischer cholangio-enteraler Drainagen (Yamakawa-Drainagen) ist eine wertvolle Alternative zur transpapillären Stenttherapie.

Der derzeitige Goldstandard zur kurativen Therapie des perihilären Cholangiokarzinoms ist die Leberresektion, obwohl die 5-Jahres-Überlebensrate unter 20% liegt. Als kurative Alternative wurde in den letzten Jahren bei nicht-resezierbaren Patienten eine Lebertransplantation durchgeführt und so die 5-Jahres-Überlebenszeit von 0% auf ca. 30% verbessert. Allerdings stellen biliäre Komplikationen nach Lebertransplantation immer noch ein ernsthaftes Problem dar. Dennoch gelang uns, 66% unserer LTX-Patienten mit biliären Komplikationen durch alleinige endoskopische Therapie erfolgreich zu behandeln.

## **Schlüsselwörter:**

Klatskintumor, Perihiläres Cholangiokarzinom, Prognosefaktor, biliäre Stenttherapie, MRCP

## Summary

ERC is considered as the diagnostic gold standard for patients with suspicion of Klatskin tumor. In addition, ERC offers the option for cytological and histological investigation to support diagnostics. At time of diagnosis, most Klatskin tumors are unresectable. In these patients, diagnostic ERC can be supplemented by biliary decompression due to stent deployment. MRCP is able to replace diagnostic ERC in many patients. Advantages of MRCP are non-invasiveness and ability to depict bile ducts which can not be contrasted by retrograde injection in case of tumor occlusion or in gastrectomised patients. We could reduce morbidity as well as mortality due to post-ERC-cholangitis performing MRCP-guided identification of the drainage target and subsequently unilateral contrasting and stenting. Established prognostic factors such as tumor stadium are not able to sufficiently predict the postoperative outcome after tumor resection. DNA-cytometry is an alternative prognostic factor. In our study we found that patients resected due to diploid or polyploid Klatskin tumors revealed a good prognosis. In contrast, patients with aneuploid tumors suffered from a bad prognosis in spite of liver resection. Obviously, aneuploid cholangiocarcinoma metastasize early resulting in invisible micrometastasis at time of diagnosis.

Some patients afflicted from Klatskin tumors have a Billroth II gastro-jejunostomy which complicates endoscopic access to the major papilla. Nevertheless, we were able to advance the endoscope to the major papilla in 86% of these patients. In spite of the inverse endoscope position in front of the major papilla we could perform a safe papillotomy using a specially constructed S-shaped papillotom.

The percutaneous drainage therapy by means of PTCD or by percutaneous transhepatic cholangio-enteral drainage (Yamakawa-drainage) is an important alternative to transpapillary stenting.

The gold standard for curative therapy of perihilar cholangiocarcinoma is liver resection although 5-years survival rates are less than 20%. As an alternative, liver transplantation was performed in patients with unresectable Klatskin tumor thus increasing the 5-years survival rate from 0% to 30%.

Nevertheless, liver transplantations are associated with severe complications at the biliary duct system. However, we succeeded to treat 66% of our LTX patients with biliary complications exclusively by endoscopic means.

## Keywords:

Klatskin tumor, perihilar cholangiocarcinoma, prognostic factor, biliary stenting, MRC

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	6
1.1	Einführung.....	6
1.2	Diagnostik bei perihilärem Cholangiokarzinom.....	13
1.3	Therapie bei perihilärem Cholangiokarzinom .....	18
2	Eigene Arbeiten.....	23
2.1	Endoskopische Diagnostik bei Patienten mit Cholangiokarzinom.....	23
2.2	Endoskopische Therapie bei Patienten mit Cholangiokarzinom .....	30
2.3	DNA-Zytometrie als Prognosefaktor für Patienten mit Cholangiokarzinom.....	51
3	Diskussion und Zusammenfassung .....	57
3.1	Diagnostik bei perihilärem Cholangiokarzinom.....	57
3.2	Therapie bei perihilärem Cholangiokarzinom .....	59
4	Literaturverzeichnis relevanter eigener Originalarbeiten .....	63
5	Literaturverzeichnis gesamt .....	65
	Danksagung .....	94
	Lebenslauf .....	95
	Eidesstattliche Erklärung.....	96

# 1 Einleitung

## 1.1 Einführung

Primäre Malignome der Leber können aus verschiedenen Gewebskomponenten hervorgehen. Zu diesen Gewebstypen gehören epitheliale Zellen wie Hepatozyten und das Gallenwegsepithel sowie das Mesenchym. Während bei Erwachsenen vor allem hepatozelluläre Karzinome und Cholangiokarzinome auftreten, werden bei Kindern eher Hepatoblastome, mesenchymale Hamartome und infantile Hämangioendotheliome beobachtet [1]. Karzinome, welche sich durch maligne Transformation aus Gallenwegsepithelien entwickeln, werden als Cholangiokarzinome bezeichnet. Aufgrund ihres Ursprungsortes werden Cholangiokarzinome der Gallenblase sowie der intrahepatischen und extrahepatischen Gallenwege unterschieden. Die extrahepatischen Gallenwege umfassen beide Ductus hepatici major sowie die Hilusbifurkation, den Ductus hepaticus communis und nach Einmündung des D. cysticus den so genannten Ductus choledochus.

Die extrahepatischen Gallengänge werden in perihiläre und distale Abschnitte unterteilt. Die Übergangszone wird anatomisch definiert durch die Region, in welcher der Ductus hepatocholedochus posterior des Duodenum verläuft. Diese Übergangszone lässt sich häufig dem mittleren DHC-Bereich zuordnen.



**Abb. 1: Das ERC-Bild zeigt einen Klatskintumor vom Bismuth-Typ IIIa. Der Tumor infiltriert von der Hepaticusgabel aus den gesamten rechten D. hepaticus major und reicht bis in die Segmentzuflüsse hinein. Auf der linken ist nur der distale Anteil des D. hepaticus major infiltriert.**

Ein primäres Karzinom der extrahepatischen Gallenwege wurde erstmals im Ductus choledochus 1840 von Vardell beschrieben und ein Karzinom im Ductus hepaticus major wurde erstmals von Shippel 1878 berichtet [2]. Unter funktionellen Aspekten sind maligne Stenosen im Papillenbereich und Ductus choledochus, so genannte distale Stenosen, von denen im Bereich des Ductus hepaticus communis und des Hepaticusgabelbereich zu unterscheiden, welche als zentrale Stenosen bezeichnet werden. Distale Stenosen werden verursacht durch periampulläre Tumore, bei welchen es sich vor allem um Papillenkarzinome, Pankreaskopfkarzinome und distale Cholangiokarzinome oder

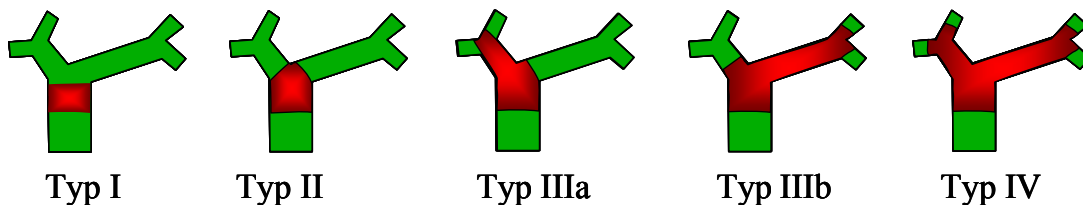
seltener um Metastasen oder Lymphome handelt. Gallenblasen- bzw. Zystikuskarzinome können je nach Wuchsform funktionell als distale oder zentrale Gallengangsstenosen in Erscheinung treten. Maligne zentrale Stenosen werden zumeist durch perihiläre Cholangiokarzinome verursacht.

Extrahepatische Cholangiokarzinome, welche sich im Bereich der Hepatikusgabel manifestieren, wurden erstmals von Klatskin beschrieben und haben unter der Bezeichnung Klatskintumor Eingang in die Literatur gefunden [3]. Ihre funktionelle Bedeutung für den Galleabstrom resultiert aus ihrer Lokalisation und ihrer Wachstumsform. Ihre Resektabilität hängt von der Tumormasse und der zentrifugalen Ausbreitung in die Hepaticusgänge ab [4, 5, 6, 7].

### 1.1.1 Klassifikation der Ausdehnung von perihilären Cholangiokarzinomen (Klatskintumore)

Tabelle 1: Klassifikation der Ausdehnung von perihilären Cholangiokarzinomen (Klatskintumore)

<b>Typ I</b>	Der Tumor ist nur im Ductus hepaticus communis lokalisiert und erreicht nicht die Hepatikusgabel.
<b>Typ II:</b>	Der Tumor erreicht auch die Hepatikusgabel, aber nicht die sekundäre Hepaticus-Aufzweigung rechts oder links.
<b>Typ III:</b>	Der Tumor infiltriert auf einer Seite (Typ IIIa rechts, Typ IIIb links) den gesamten D. hepaticus major und erreicht dort die Segmentzuflüsse.
<b>Typ IV:</b>	Die Tumorausdehnung erreicht die Segmentgallengänge in beiden Leberlappen.



### Modifizierte Klassifikation nach Bismuth-Corlette

Abb. 2: Klassifikation der Ausdehnung von Klatskintumoren nach Bismuth-Corlette-Typen.

### 1.1.2 TNM-Klassifikation von perihilären Cholangiokarzinomen (Klatskintumore)

Für die extrahepatischen Gallengangs- oder Cholangiokarzinome existiert eine eigene TNM-Klassifikation, welche in folgender Tabelle dargestellt ist:

Tabelle 2: TNM: Kinische Klassifikation der primären extrahepatischen Gallengangskarzinome der Leber [8]:

<b>T</b>	<b>Primärtumor</b>
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor auf Gallengang beschränkt
T2	Tumor infiltriert jenseits des Gallengangs
T3	Tumor infiltriert Leber, Gallenblase, Pankreas und/oder unilaterale Äste der V. portae (rechts oder links) oder der A. hepatica propria (rechts oder links)
T4	Tumor infiltriert eine oder mehrere Nachbarstruktur(en): Hauptstamm der V. portae oder ihrer Äste bilateral, A. hepatica communis oder Nachbarorgane/-strukturen wie Kolon, Magen, Duodenum, Abdominalwand
<b>N</b>	<b>Regionäre Lymphknoten</b>
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
<b>M</b>	<b>Fernmetastasen</b>
Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
<b>pTNM:</b>	<b>Pathologische Klassifikation</b>
Die pT-, pN- und pM-Kategorien entsprechen den T-, N- und M-Kategorien	

Agrund der TNM-Klassifikation lässt sich das UICC-Stadium entsprechend folgender Gruppierung bestimmen [8]:

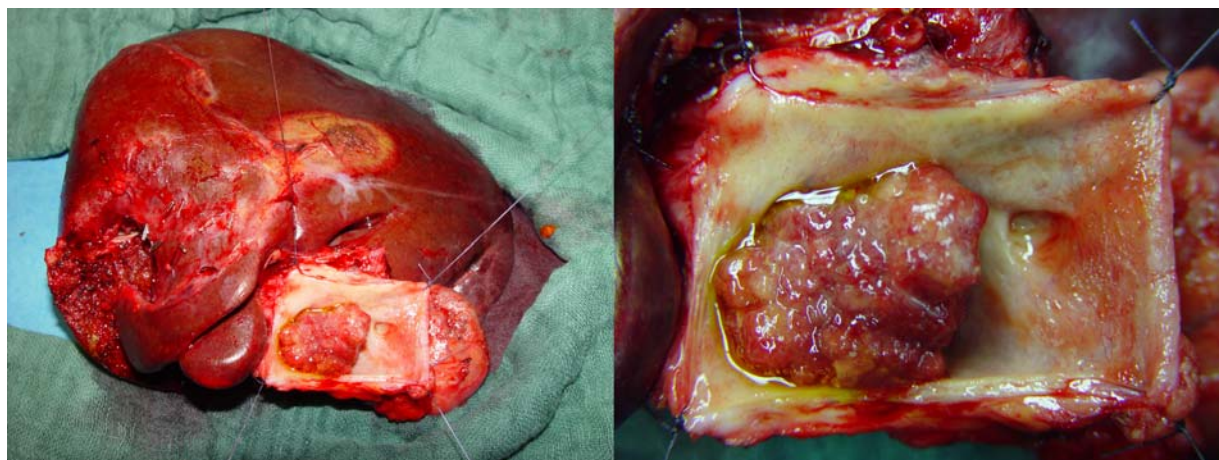


Tabelle 3: Stadiengruppierung (nach UICC)

<b>Stadium 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Stadium IA</b>	T1	N0	M0
<b>Stadium IB</b>	T2	N0	M0
<b>Stadium IIA</b>	T3	N0	M0
<b>Stadium IIB</b>	T1,T2,T3	N1	M0
<b>Stadium III</b>	T4	Jedes N	M0
<b>Stadium IV</b>	Jedes T	Jedes N	M1

### 1.1.3 Pathologische Anatomie

Bei den Gallengangskarzinomen unterscheidet man einen diffusen infiltrierenden Typ, der häufiger ist, von einem polypösen Typ, welcher das Lumen verlegen kann. Kombinationen aus beiden Wachstumsmustern kommen vor, wobei ein zunächst polypös wachsender Tumor im weiteren Verlauf die Wand und das angrenzende Bindegewebe infiltrieren kann [9]. Außerdem wachsen Klatskintumore in der Regel periduktal und selten als nodulär demarkierte Läsionen [10].



**Abb. 3: Makroskopisches Bild eines Leberresektats (Bild links) mit eröffnetem Ductus hepaticus communis. Ein exophytischer Klatskintumor ist im Hilusbereich sichtbar (Bild rechts stellt Tumor vom linken Bild vergrößert dar).**

Makroskopisch ist manchmal nur eine geringe Verdickung des Gallengangs sichtbar, die oberflächliche Mukosa scheint intakt. Andere Tumoren zeigen langstreckige Stenosen des Gallengangs unterschiedlich starker Ausprägung. Makroskopisch kann die Abgrenzung von einer chronischen fibrosierenden Entzündung des Gallengangs schwierig sein. Diese Schwierigkeit kann auch erklären, warum die genaue Größenbestimmung der Karzinome außerordentlich problematisch ist [9] und die Karzinome in ihrer Größe häufig unterschätzt werden [11]. Die Karzinome wachsen schnell in das Bindegewebe des Ligamentum hepatoduodenale ein und benutzen die Gangstrukturen

als Schienen, um an ihnen entlang in die Leber einzuwachsen [9]. Die vom Gallenwegsepithel ausgehenden Gallenwegskarzinome zeigen typischerweise eine ausgeprägte Tendenz zu infiltrierendem, submukösem Wachstum entlang der Gallenwege [9]. Auch bei makroskopisch scheinbar kleinen Karzinomen findet man in über 50% der Fälle bereits eine Leberinvasion. Ausgedehnte Untersuchungen mit genauer Bearbeitung von kleinen Segmenten des Ganges und der angrenzenden Weichgewebe haben zudem gezeigt, daß diese Karzinome eine diskontinuierliche Ausbreitung aufweisen können, was insbesondere Schnellschnittdiagnosen von Absetzungsändern erschweren kann [11].

#### **1.1.4 Histologie**

Mikroskopisch unterscheidet sich das Bild der Gallengangskarzinome nicht von dem der Gallenblasenkarzinome. Am häufigsten, in mehr als 80% der Fälle, handelt es sich um gut bis mäßig differenzierte Adenokarzinome, die teilweise eine ausgeprägte desmoplastische Stromareaktion zeigen und sich schienenartig entlang der Gallenwege ausbreiten. Dem Karzinom angrenzendes Gallengangsepithel zeigt nicht selten dysplastische Veränderungen. Ein diskontinuierliches Tumorausbreitungsmuster entlang der Gallengänge erschwert die chirurgische Therapie ebenfalls.

In der Literatur wird angenommen, dass die Entstehung des Karzinoms der Gallengänge als Dysplasie-Neoplasie-Karzinom-Sequenz aufzufassen ist. Die Zeitdauer vom Auftreten der Dysplasien bis zur Entwicklung eines manifesten Karzinoms wird auf etwa 15 Jahre geschätzt. Neben Mutationen des K-ras-Onkogens und p53-Tumorsuppressorgens spielen Alterationen von p16 und Catenin eine Rolle [12].

#### **1.1.5 Metastasierung**

Die Gallengangskarzinome metastasieren sowohl lymphogen als auch hämatogen zunächst in die Leber. Oft geht dem Verschlußikterus die lymphogene oder hämatogene Tumorabsiedelung voraus. Die erste regionäre Lymphstation sind die Knoten des Ligamentum hepatoduodenale, während die zweite Station im Bereich des Truncus coeliacus und der A. mesenterica superior lokalisiert ist [13].

Bei Diagnosestellung weisen Patienten mit Klatskintumoren in etwa ein Drittel der Fälle Lymphknotenmetastasen auf. Die Fernmetastasierung ist dagegen geringer ausgeprägt und bevorzugt die Leber [14].

#### **1.1.6 Epidemiologie**

Die Inzidenz von Cholangiokarzinomen liegt bei etwa 2 bis 4 auf 100.000 Einwohner pro Jahr [15]. Indianer, Juden und Japaner erkranken häufiger an diesem Karzinom als andere Bevölkerungsgruppen. Die Inzidenz liegt in diesen Hochinzidenzgebieten bei etwa 7,5:100.000 Einwohner, das männliche Geschlecht ist etwas häufiger betroffen. Das Durchschnittsalter liegt zwischen 50 und 80 Jahren.

Im Gegensatz zum Gallenblasenkarzinom findet man Cholangiokarzinome häufiger bei jüngeren Patienten im Alter zwischen 20 und 30 Jahren, dann meistens in Assoziation mit einer Primär

Sklerosierenden Cholangitis. Die große Alterszeitspanne wird durch die unterschiedlichen ätiologischen Faktoren erklärt [9].

### **1.1.7 Klinisches Bild**

Patienten mit einem extrahepatischen Cholangiokarzinom werden meist erst symptomatisch, wenn der Tumor das ableitende Gallengangssystem obstruiert und zu schmerzlosem Ikterus führt. Bei Diagnosestellung weisen bereits 90% der Patienten einen Verschlúßikterus mit acholischen Stühlen auf. Häufige Symptome bei Erstmanifestation sind Pruritus (66%), Bauchschmerzen (30% bis 50%), Gewichtsverlust (30% bis 50%) und Fieber (20%) [16, 17]. Häufig wird über hartnäckiges Hautjucken geklagt, welches dem Ikterus vorausgehen kann. Nur in etwa 50% der Fälle werden rechtsseitige Oberbauchschmerzen berichtet, welche kolikartig Auftreten können. Der Schmerzen wird als anhaltender Schmerz im rechten Oberbauch beschrieben. Weitere Symptome infolge der Gallengangsobstruktion sind entfärbter Stuhl und dunkelbrauner Urin. Physische Zeichen des Verschlúßikterus umfassen den Ikterus (90%), die Hepatomegalie (25% bis 40%), und eine Raumforderung im rechten Oberbauch (10%) [17]. Eine palpable Gallenblase, welche durch eine distale Gallengangsobstruktion hervorgerufen werden kann, wird dann als Courvoisier-Zeichen bezeichnet. Dieses Zeichen findet sich bei Klatskintumoren eher selten, da die Tumorkalisation im proximalen DHC meistens nicht den D. cysticus involviert, also meist proximal des D. cysticus lokalisiert ist.

Laborchemische Blutuntersuchungen zeigen bei Verschlúßikterus typischerweise eine Erhöhung des direkten und indirekten Bilirubins um das 5- bis 10-fache, einen Anstieg der alkalischen Phosphatase um das 2- bis 10-fache und einen Anstieg der Gamma-Glutamyltransferase und 5'-Nukleotidase. Die beiden Transaminasen ALT (Alanin-Lactat-Transaminase) und AST (Aspartat-Succinat-Aminotransferase) können initial noch normal bleiben. Im weiteren Krankheitsverlauf kommt es jedoch schließlich zur progredienten Leberinsuffizienz mit einem Anstieg der Transaminasen und Verschlechterung der Gerinnungswerte.

### **1.1.8 Risikofaktoren und Präkanzerosen für die Entstehung von Klatskintumoren**

#### **1.1.8.1 Cholangiokarzinom und Gallengangssteine**

Die Abflußbehinderung durch Cholangiokarzinome begünstigt die Entstehung von Gallengangssteinen [18]. Bereits 1976 wurde beschrieben, dass Cholangiokarzinome gehäuft mit Gallengangskonkrementen vergesellschaftet auftreten [19]. Die Cholangiolithiasis kann sowohl die Folge einer Abflußbehinderung sein, als auch primär zur Karzinomentwicklung beitragen [20]. Die Entwicklung eines Cholangiokarzinoms stellt eine schwerwiegende und lebensbedrohliche Komplikation einer chronischen Cholelithiasis dar [21].

#### **1.1.8.2 Cholangiokarzinom und Primär Sklerosierende Cholangitis (PSC)**

Die Primär Sklerosierende Cholangitis (PSC) ist durch eine zunehmende fibrosierende Entzündung charakterisiert, welche zu Strikturen der intra- und extrahepatischen Gallenwege führt. Die PSC ist eine langsam fortschreitende Erkrankung mit einem wechselhaften Verlauf, welcher häufig zur biliären Leberzirrhose führt. Die Obstruktion der Gallenwege kann sowohl zur Cholestase und bakteriellen

Cholangitis führen, als auch zur raschen Verschlechterung der Leberfunktion. Außerdem wurde festgestellt, daß etwa 8% bis 19% der PSC-Patienten während ihres Krankheitsverlaufs ein Cholangiokarzinom entwickeln [22, 23].

Viele PSC-Patienten bleiben symptomlos, während andere an Beschwerden leiden, welche als Müdigkeit, Juckreiz, Ikterus, rechtsseitiger Oberbauchschmerz oder bakterieller Cholangitis in Erscheinung treten. Die PSC ist morphologisch charakterisiert durch multiple Gallengangsstrikturen. Das Vorliegen von malignen Gallengangsstenosen sollte durch bildgebende Verfahren wie Sonographie, CT und MRT sowie durch histologische Untersuchungen ausgeschlossen werden. Ein ähnliches Bild wie PSC-Strikturen kann durch andere Krankheiten hervorgerufen werden, wie z.B. durch Cholangiokarzinome und Sklerosierende Fibrosierung [24], AIDS-assoziierte Cholangitis [25] und durch Ischämie-typische Biliäre Läsionen (ITBL) [26].

Die meisten PSC-Patienten weisen multiple entzündliche Strikturen auf, welche sich überwiegend in den intrahepatischen Gallengängen manifestieren. Darüber hinaus weisen 15% bis 20% der PSC-Patienten Strikturen der großen extrahepatischen Gallengänge auf, welche ein Abflußhindernis darstellen und somit zur Cholestase beitragen. Symptomatische Stenosen in den extrahepatischen Gallengängen werden als dominante Gallengangsstenosen bezeichnet [27].

PSC-Strikturen können zu sekundären Veränderungen führen, welches als prästenotische Dilatationen, Sludge, Gallenstein oder bakterielle Cholangitis in Erscheinung treten und schließlich in eine sekundäre destruierenden Cholangitis resultieren können. Pharmakologische, chirurgische, perkutane und transpapilläre Therapiemöglichkeiten wurden auf ihre Eignung hin untersucht, die PSC-Erkrankung erfolgreich behandeln zu können. Von den getesteten Medikamenten konnte nur für Ursodesoxycholsäure ein Nutzen bei der Behandlung der PSC nachgewiesen werden. Die Behandlung mit diesem Gallensäurederivat konnte zur einer Verbesserung der Leberenzymtest und zu einer verlängerten Überlebenszeit führen [28, 29].

Bisher gibt es kein allgemein akzeptiertes Therapieprotokoll zur Behandlung von PSC-Patienten mit dominanten Gallengangsstenosen. Chirurgische Rekonstruktionsverfahren konnten die Häufigkeit von bakteriellen Cholangitiden nicht vermindern [30], so daß chirurgische Verfahren kein Therapiestandard für PSC-Patienten darstellen und nur für besondere Fälle von PSC-Erkrankungen eingesetzt werden. Insbesondere wird eine potentielle Lebertransplantation durch eine bilio-digestive Anastomose erschwert und komplizierter durchführbar [31]. Verschiedene perkutane und transpapilläre Gallengangsinterventionen wurden veröffentlicht [27, 32, 33]. Als Nachteile der perkutanen transhepatischen Cholangiographie (PTC) erwies sich die schwierige Punktionstechnik in verengten Gallengängen und die Notwendigkeit, das Gallengangssystem im rechten und linken Leberlappen über verschiedene perkutane Zugänge zu erreichen. Transpapilläre Techniken umfassen die Sphinkterotomie der Majorpapille [34], die Ballondilatation [35], die Stenteinlage [36] und die Anlage von nasobiliäre Sonden [37]. Mehrere Autoren publizierten ihre Erfahrungen mit der transpapillären Therapie von PSC-Strikturen [35, 37, 38, 39, 40, 41].

Cholangiokarzinome stellen ein Hauptproblem in der Betreuung von PSC-Patienten mit multiplen Strikturen dar. Die Prävalenz für diese Erkrankung liegt für PSC-Patienten bei etwa 8% [23]. Diese Prävalenzrate kann in Transplantationszentren bis auf 19% ansteigen [42], was auch bei uns mit einer Prävalenz von 20% der Fall ist [43]. Die Diagnose eines Cholangiokarzinoms ist schwierig und basiert bisher auf Cholangiogrammen, die mittels ERC bzw. MRCP erstellt wurden. Das Vorliegen eines Cholangiokarzinoms wird im Allgemeinen als Kontraindikation zur Lebertransplantation betrachtet. Operable perihiläre Cholangiokarzinome der Bismuth-Typen I und II werden chirurgisch reseziert. Fortgeschrittene inoperable Fälle werden dagegen mit einer endoskopischen oder perkutanen Palliation versorgt.

## **1.2 Diagnostik bei perihilärem Cholangiokarzinom**

### **1.2.1 Tumormarker**

Obwohl es bisher keine spezifischen Tumormarker für das Cholangiokarzinom gibt, können einige Tumormarker die Diagnostik von Klatskintumoren unterstützen. In einer Studie an 333 PSC-Patienten, von welchen 13% (44 von 333 PSC-Patienten) ein Cholangiokarzinom aufwiesen, wurde der diagnostische Nutzen des Carcinoembryonalen Antigens (CEA) untersucht. Eine CEA-Serumkonzentration mit einem cut-off von 5,2 µg/l zeigte in dieser Untersuchung eine Sensitivität von 68% und eine Spezifität von 82% für das Vorliegen eines Cholangiokarzinoms bei einer falsch-positiven Befundrate von 18% [44].

Ein weiterer Tumormarker, das CA 19-9 (Cancer Antigen 19-9), zeigte in der oben angeführten Untersuchung bei einer CEA-Serumkonzentration oberhalb des cut-off-Grenzwerts von 180 U/l eine Sensitivität von 67% und eine Spezifität von 98% bei einer falsch-positiven Befundrate von 2%. Andere Studien konnten für CA 19-9 jedoch nur eine Sensitivität von 53% zeigen [45]. Somit können die Tumormarker CEA und CA 19-9 die Diagnostik bei Cholangiokarzinomen unterstützen, nicht jedoch bei einem negativen Testergebnis zum Tumorausschluß herangezogen werden.

### **1.2.2 Endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatikographie (ERCP)**

Die retrograde Kontrastierung der Gallenwege kann bei Patienten mit perihilärem Cholangiokarzinom am zuverlässigsten die typische Morphologie nachweisen und kann durch Bestimmung der Tumorausdehnung oft auch die Möglichkeit der chirurgischen Resektabilität klären. Typischerweise wird ein Klatskintumor diagnostiziert, wenn sich im ERC-Bild eine fokale Stenosierung im Bereich der Hepaticusgabel bei ikterischen Patienten nachweisen läßt. In einer Studie wurden 98 Patienten untersucht, welche aufgrund der ERC und weiterer präinterventioneller Diagnostik mit der Diagnose eines Klatskintumors reseziert worden waren [46]. Die Diagnose eines Klatskintumors konnte intraoperativ bei 69% gesichert werden. Bei 31% der Patienten wurden andere Entitäten identifiziert und zwar Papillenkarcinome, Gallenblasenkarcinome, Metastasen mit Hilusinfiltration, das Mirizzi-Syndrom, granulomatöse Entzündungen und idiopathische fokale Stenosen [46]. Auch andere Autoren beschrieben, daß die präoperative Diagnose eines Klatskintumors in etwa 17% der Fälle zugunsten einer benignen Erkrankung revidiert werden mußte [24]. Die Sensitivität der ERC-Diagnostik kann verbessert werden, wenn nach ERC-gestützter Probenentnahme aus den Gallenwegen eine zytologische Untersuchung zusätzlich durchgeführt wird [47].

### **1.2.3 Perkutane transhepatische Cholangiographie (PTC)**

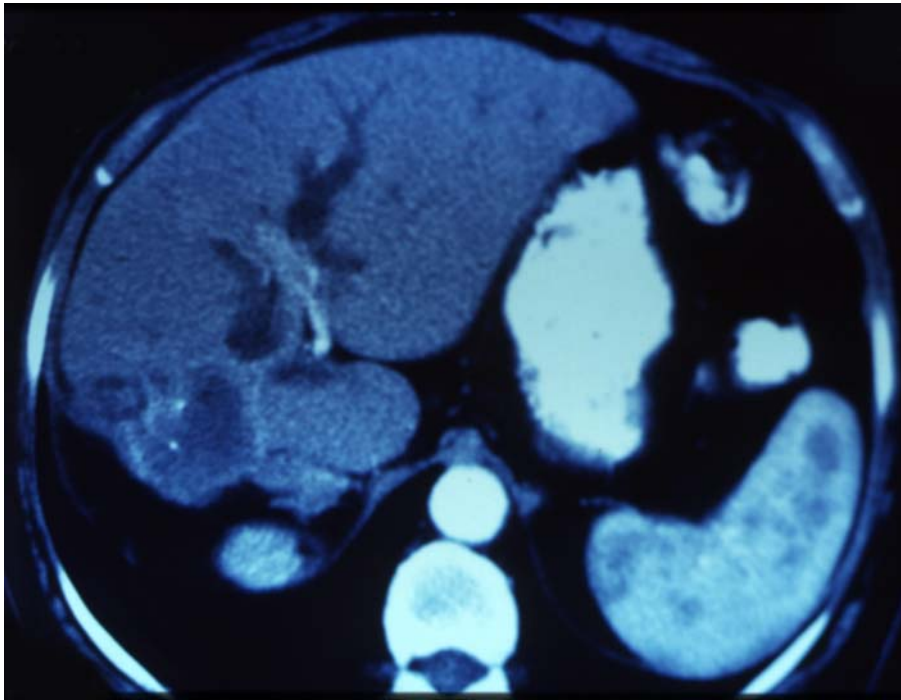
In seltenen Fällen ist der transpapilläre diagnostische Zugang zu den Gallenwegen nicht möglich. Hierzu gehören endoskopisch unpassierbare Stenosen in Speiseröhre, Magen oder Duodenum, der postoperative Situs bei Billroth-II mit Roux-Y-Gastro-Jejunostomie, die Pankreato-Duodenektomie nach Kausch-Whipple und die Tumordestruktion der Papillenregion. In solchen Fällen kann die Gallengangsdarstellung auf perkutanem Wege mittels transhepatischer Cholangiographie (PTC) erfolgen, welche durch Cholangioskopie erweitert werden kann.

### **1.2.4 Cholangioskopie**

Eine Steigerung der Sensitivität der ERC und PTC mit Biopsiegewinnung läßt sich durch den Einsatz der Cholangioskopie erreichen. Von besonderer Bedeutung ist der Nachweis von so genannten Tumorgefäßen, die sich neben irregulären Kaliberschwankungen durch einen geschlängelten Verlauf auszeichnen. In einer Untersuchung an 63 Patienten wies die cholangioskopische Beurteilung des Vorhandenseins solcher Tumorgefäße eine Sensitivität von 61% und eine Spezifität von 100% auf. Der präoperative Nachweis der Malignität einer Gallengangsstenose ließ sich im Vergleich zur alleinigen PTC mit Biopsie von 80% auf 96% erhöhen [48].

### **1.2.5 Abdomen-Sonographie**

Das Cholangiokarzinom kann sich von Patient zu Patient in seinem sonographischem Erscheinungsbild erheblich unterscheiden [49]. In einer Studie an 39 Patienten konnte die Sonographie 87% der betroffenen Patienten den Klatskintumor nachweisen. Die Tumormasse erschien sonographisch im Vergleich zum umgebenden Lebergewebe in 65% der Fälle isodens, bei 21% der Patienten hyperdens und bei 15% der Patienten hyperdens. Der Tumor imponierte bei 56% als noduläre Wandverdickung, bei 26% als infiltrativer Prozeß und bei 18% der Patienten als intradukale polyploide Tumormasse [50]. Mittels Abdomen-Sonographie konnte bei 18 von 21 (86%) der Patienten die Infiltration der Portalvene präoperativ nachgewiesen werden. Die sonographische Untersuchung durch erfahrene Untersucher ist somit ein wertvolles Diagnostikum bei der Untersuchung von Patienten mit perihilärem Cholangiokarzinom.



**Abb. 4: Zentrales perihiläres Cholangiokarzinom mit ausgeprägter Gallengangsdilatation im linken Leberlappen bei Z.n. Hemihepatektomie re.**

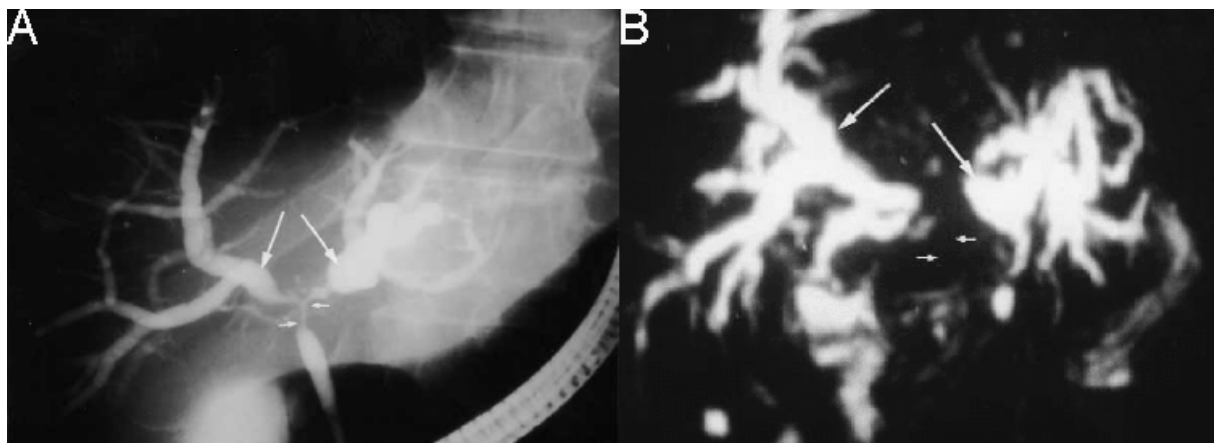
#### **1.2.6 Computertomographie (CT)**

Aufgrund ihrer großen Verbreitung wird die CT-Untersuchung häufig bei Patienten mit Klatskintumor angewandt. Die Lokalisation der intrahepatischen Gangdilatation kann auf den Sitz der obstruktiven Läsion hinweisen. Typisch für einen Klatskintumor ist eine pathologische Raumforderung im Hilusbereich mit prästenotischer Dilatation. Die Gangdilatation in einem atrophierten Leberlappen und einer Hypertrophie des kontralateralen Leberlappens sind typische Zeichen einer Tumorinvasion in die Portalvene [51]. Die Evaluation der portal-venösen Phase in multiphasischen CT-Scans ist sehr sensitiv bei der Diagnosestellung von Klatskintumoren. Typischerweise stellen sich die Klatskintumore während der portal-venösen Phase hypointens dar und 70% der Cholangiokarzinome zeigten dann eine Anreicherung in den Spätaufnahmen [52]. In einer weiteren Studie wurde berichtet, dass 34% der Klatskintumore in den nativen CT-Aufnahmen erkennbar waren, 100% in der arteriell-hepatischen Phase und 86% in der portal-venösen Phase [53]. Während die CT-Untersuchung sehr hilfreich bei der Diagnosestellung eines Cholangiokarzinoms sein kann, ist ihr Wert für die Beurteilung der Resektabilität nur sehr beschränkt. Nur bei etwa 60% der Patient mit Klatskintumor kann die Resektabilität durch CT-Bilder geklärt werden [53].

#### **1.2.7 Magnetresonanztomographie (MRT)**

Die nicht-invasive Magnetresonanztomographie (MRT) zeichnet sich durch das vollständige Fehlen eines Cholangitisrisikos aus. Sie ermöglicht in Kombination mit einer MRCP eine dreidimensionalen Gallengangsdarstellung, welche mit einer ERC-Bildgebung vergleichbar ist [54]. Die technische Weiterentwicklung dieser Methode erlaubt eine zunehmend bessere Detailauflösung [55]. Direkte vergleichende Studien von ERC (ohne Zytologie oder Histologie) versus Magnetresonanztomographie (MRC) bei Vorliegen einer Gallengangsobstruktion zeigen für beide Methoden einen

vergleichbaren Informationsgewinn [56, 57]. Ein besonderer Stellenwert kommt der MRT/MRC bei Einbeziehung der Hepatikusgabel zu. Bezüglich der Tumorausdehnung liefert sie der ERC vergleichbare Informationen [58]. Zusätzlich zu einer Darstellung der Tumorausdehnung kann sie bei nichtresektablen Tumoren die Planung einer palliativen endoskopischen Endoprotheseneinlage mit einem verringerten Cholangitisrisiko unterstützen [59]. Hierbei wird aufgrund des Befundes der MRT/MRC die erfolversprechendere Seite für eine einseitige Endoprothesenimplantation bestimmt und die Gegenseite im Verlauf der endoskopischen Untersuchung nicht durch Injektion von Kontrastmittel kontaminiert [59]. In einer aktuellen vergleichenden Untersuchung an 40 Patienten mit einem schmerzlosen Ikterus und umschriebener Gallengangsstenose wies die MRC die gleiche Sensitivität von 85% für das Vorliegen einer malignen Stenose auf wie die ERCP/PTC. Die Spezifität lag mit 71% gering unter dem Wert von 75% für die ERCP/PTC [60]. Aufgrund der Notwendigkeit einer weiterführenden diagnostischen Abklärung der Stenosen mittels Zytologie- bzw. Biopsiegewinnung war der klinische Nutzen der MRCP für diese Indikation jedoch eingeschränkt [60].



**Abb. 5: A) ERC-Bild eines Klatskintumors. B) MRCP-Bild eines Klatskintumors. Das ERC-Bild zeigt einen Klatskintumor (Bismuth-Typ IV), welcher in Abb. 5b als MRCP dargestellt wurde. Im Hilusbereich und proximalen DHC findet sich infolge der Tumorstenose eine Signalauslöschung (kurze Pfeile) und prästenotisch sind die intrahepatischen Gallenwege in beiden Gallenwegen stark dilatiert (lange Pfeile).**

### 1.2.8 Intraduktale Gallengangs-Sonographie

Intraduktale Minisonden für die intraduktale Sonographie werden vorzugsweise mit einer Frequenz von 20 MHz (10-30 MHz) verwendet. Die Auflösung erreicht 0,1 mm, die Eindringtiefe liegt bei ca. 20 mm. Der Durchmesser der Sonden von 1,3 – 2,6 mm erlaubt das Vorführen über den Arbeitskanal eines Duodenoskops. Für die Positionierung kann ein Führungsdraht, über den die Minisonde vorgeführt wird, hilfreich sein. Minisonden können sowohl endoskopisch als auch über einen perkutan-transhepatischen Zugang in das Gallengangssystem vorgeführt werden. Da eine Gallengangsdrainage zu einer minisonographisch erfassbaren Wanddickenzunahme auf etwa das Doppelte führt, ist eine Untersuchung vor Einbringen einer Endoprothese von Vorteil [61]. In der Unterscheidung benigner von malignen Gallengangsstenosen wird das Vorhandensein einer normalen Schichtung (innere echoarme Schicht entspricht der Mukosa und fibromuskulären Schicht; echoreiche äußere Schicht: entspricht der Grenze zum umliegenden Gewebe) ebenso wie die Wanddicke bewertet [61, 62].



Sowohl eine Schichtdestruktion als auch eine lokale Tumorformation von mehr als 10 mm Durchmesser weisen auf die Malignität einer Stenose hin.

Diese Kriterien sind insbesondere für die Fälle von Bedeutung, in denen die histologische Sicherung mittels Biopsie misslingt [63]. Führt ein Tumor weder zu einer Schichtdestruktion noch Wandverdickung, ist eine Tumorerkennung miniendosonographisch nicht möglich. Eine Wanddestruktion ist andererseits nicht spezifisch für eine maligne Stenose, da eine ausgeprägte Cholangitis zu einem gleichartigen miniendosonographischen Erscheinungsbild führen kann. Sowohl bei der primär sklerosierenden Cholangitis als auch anderen unspezifischen Cholangitiden kann eine asymmetrische Wandverdickung bei erhaltener Schichtung beobachtet werden, die eine Unterscheidung von einem cholangiozellulären Karzinom nicht zulässt [64]. Insgesamt kann die Genese einer Gallengangsstenose am sichersten geklärt werden, wenn die Gewinnung einer Histologie mittels Biopsie mit der miniendosonographischen Untersuchung kombiniert wird [65].

Im Rahmen des Stagings von Gallengangstumoren gilt zumindest für die A. hepatica dextra, dass eine Tumordinfiltration mittels Minisonde sicher erkannt werden kann [66]. Bezüglich der Beurteilung einer Tumordinvasion in die V. portae scheint die Minisonde der konventionellen Endosonographie überlegen, diese gilt insbesondere für die hilusnahe Region [67]. Auch das Wachstum eines distalen Gallengangskarzinoms in den Pankreaskopf kann mit der Minisonde zuverlässig nachgewiesen werden [68]. Die ausgeprägte Wachstumstendenz von Gallengangstumoren entlang der Gallenwege führt häufig zu Tumorresten im Resektionsrand und unterstreicht die Bedeutung der präoperativen Einschätzung der Längsausdehnung des Tumors [9]. Um die minisonographische Einschätzung durch entzündliche Wandveränderungen nach Endoprotheseneinlage nicht zu erschweren, ist eine Untersuchung vor einer endoprothetischen Versorgung sinnvoll [61, 69]. In einer Untersuchung an 19 Patienten erwies sich die präoperative Einschätzung der Längenausdehnung des Tumorwachstums mittels Minisonde signifikant genauer im Vergleich zur Cholangiographie, die die Längsausdehnung häufig unterschätzte [69]. Gelegentlich verhindern hochgradige Tumorstenosen ein Vorführen der Minisonde nach proximal, so dass nur die distale Begrenzung des Tumorbefalls eingeschätzt werden kann. Die Untersuchung mit der Minisonde bezüglich befallener lokaler Lymphknoten ist durch die Eindringtiefe limitiert [70].

### **1.2.9 Endoskopische Ultraschall-Sonographie (EUS)**

Während der distale und mittlere Gallengangsanteil der Endosonographie sehr gut zugänglich sind, ist die hilusnahe Region aufgrund der begrenzten Eindringtiefe der Endosonographie bis ca. 7 cm weniger zugänglich [66, 67, 71].

Die Endosonographie bietet neben der Bildgebung die Möglichkeit der endosonographisch gezielten Gewinnung einer Zytologie bzw. Histologie. In einer Studie an 10 Patienten mit hilären Gallengangsstenosen, bei denen entweder keine Bürstenzytologie vorlag oder diese negativ war, wurde vor einer geplanten Operation endosonographisch gezielt eine Feinnadelaspirationszytologie gewonnen. In 9 von 10 Fällen gelang nach Punktion eine adäquate Zytologieuntersuchung [72].

### **1.2.10 Positronen-Emissions-Tomographie (PET)**

Die Positronen-Emissions-Tomographie kann mittels der Tracersubstanz 2-[(18)F]fluoro-2-deoxy- d-glucose (FDG) in der Leber durchgeführt werden. FDG ist ein Glukoseanalogon, welches sich aufgrund einer erhöhten Glukoseutilisation in vielen Malignomen anreichert [73]. Auch bei Patienten mit fortgeschrittenen Klatskintumoren fand sich in einer Studie eine vermehrte Anreicherung des FDG-Tracers im Tumor [74]. Allerdings war die Patientenzahl klein und Lymphknotenmetastasen sowie kleinere Tumoren wurden überwiegend nicht detektiert [74]. Falsch positive Signalintensitäten werden vor allem im Bereich der Harnwege infolge des renalen Eliminationsweges und im Kolon gefunden [75]. Bisher ist die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) kein Bestandteil der Diagnostik von Klatskintumoren. Der Stellenwert der PET in der Diagnostik insbesondere Differentialdiagnostik zwischen entzündlichen und malignen Veränderungen der Gallenwege und auch in der Rezidivdiagnostik nach primärer operativer Resektion muss noch in prospektiven Vergleichsstudien geklärt werden [74].

## **1.3 Therapie bei perihilärem Cholangiokarzinom**

### **1.3.1 Endoskopische Stenttherapie**

Eine endoskopische Drainage der Gallenwege wurde erstmalig vor 25 Jahren beschrieben [76]. Sie hat sich seither zur wichtigsten palliativen Maßnahme bei Karzinomen mit Gallenwegsobstruktion entwickelt. Nach wie vor ist die chirurgische Resektion des Gallenwegskarzinoms die einzige kurative Therapieoption. Da aber nur 15%-30% aller Gallenwegskarzinome bei Diagnosestellung operabel sind, nimmt die endoskopische Therapie bei dieser Erkrankung eine zentrale Stellung ein. Als Zugangswege eignen sich die endoskopisch retrograde Cholangiographie (ERC) sowie die perkutan transhepatische Cholangiographie (PTC).

Durch eine präoperative endoskopische Therapie bei Patienten mit obstruktivem Ikterus infolge maligner Erkrankungen können die gestauten Gallenwege entlastet werden. Eine wichtige Rolle bei diesen Überlegungen spielt die hohe postoperative Komplikationsrate von bis zu 40% bei mechanischer Cholestase, die vor allem auf infektiöse Komplikationen zurückzuführen ist. Weiterhin soll durch die endoskopische Maßnahme der Ernährungsstatus sowie die Immun- und Leberfunktion der Patienten verbessert werden. Ein kurativer Therapieansatz bei malignen Stenosen des Leberhilus erfordert ausgedehnte Leberresektionen. Diese Operation ist bei Verschlussikterus mit einer erhöhten Rate an postoperativer Leberinsuffizienz und Mortalität assoziiert [77]. Da sich die Leberfunktion durch biliäre Dekompression verbessern lässt, sollte der Leberteil, der erhalten werden soll (aufgrund der Gallengangsanatomie im Allgemeinen der linke Leberlappen) präoperativ drainiert werden. Kann die Operation zeitnah erfolgen, ist eine präoperative Drainage bei obstruktivem Ikterus ohne Cholangitis nicht erforderlich. Wenn diese Konstellation nicht vorliegt, dann sollte eine Stentimplantation erwogen werden. Bei begleitender bakterieller Cholangitis ist die rasche Drainageeinlage zur biliären Dekompression erforderlich (53).

Bei inoperablen Gallengangskarzinomen ist die Gallengangsdrainage der wesentliche Standpfeiler der palliativen Therapie. Prinzipiell kommt außer der endoskopischen oder perkutan transhepatischen Drainage die operativ angelegte bilio-digestive Anastomose in Frage. Die technische und funktionelle

Erfolgsrate liegt bei den operativen und nicht-operativen Methoden primär bei über 90%. Frühe Komplikationen und Mortalität sind bei der Stentimplantation im Vergleich zum operativen Bypass seltener. Hingegen treten Spätkomplikationen, insbesondere Rezidive des Verschlussikterus und Cholangitiden, nach Stentimplantation häufiger auf. Zur Implantation eines biliären Stents ist der endoskopische Weg dem perkutanen primär vorzuziehen. Die Cholestase wird effektiver gesenkt und die 30-Tage-Mortalität und Gesamtmortalität vermindert [78].

### **1.3.2 Perkutane transhepatische Drainagetherapie**

Eine perkutan-transhepatischen Cholangio-Drainage (PTCD) sollte nach primärem Versagen der Endoskopie und in anatomisch schwierigen Situationen angewandt werden, z.B. nach Magenteilresektionen oder Gastrektomien, insbesondere mit Y-Roux-Anastomose. In diesen Fällen ist die Papille endoskopisch oft nicht erreichbar. Wenn die endoskopische Drainage primär versagt hat, gelingt mit der PTCD in bis zu 90% noch eine effektive Drainage. Eine erhöhte Morbidität und eine 30-Tage-Mortalität von 10%-15% sind auf das fortgeschrittene Tumorstadium der schwerkranken Patienten zurückzuführen [79].

### **1.3.3 Photodynamische Therapie**

Die Photodynamische Therapie (PDT) basiert auf der Photoaktivierung eines Photosensitizers, welcher zunächst intravenös appliziert wird. Der intravenös applizierte Photosensibilisator (z.B. Photofrin®, Axcan Co., Kanada oder Photosan®, Seehof Laboratorium, Deutschland) reichert sich dann selektiv im Tumorgewebe an. Die Photoaktivierung wird mit Licht niedriger Wellenlänge (z.B. 630 nm) 2 Tage später durchgeführt und erfolgt über eine per ERC oder PTC im Gallengang platzierte Sonde. Diese aktiviert den Photosensibilisator im Tumorgewebe, welches die Tumorzellen selektiv durch Apoptose und Nekrose zerstört. Photofrin erreicht etwa 48 h nach intravenöser Applikation ein Maximum, so dass sich eine Photoaktivierung 2 Tage nach Applikation am effektivsten durchführen lässt [80]. In einer Studie wurden 7 Patienten mit fortgeschrittenem Klatskintumor neoadjuvant mittels photodynamischer Therapie behandelt [81]. Zunächst wurde eine photodynamische Therapie des Tumors durchgeführt und dann etwa nach 6 Wochen leberteilreseziert. Bei allen Patienten konnte chirurgisch eine kurative R0-Resektion durchgeführt werden. Im Resektat fanden sich in den inneren 4 mm der Gallenwand ausschließlich infolge der Phototherapie abgetötete und keine lebenden Tumorzellen [82]. Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug 83% bei diesen Patienten.

In einer randomisierten Studie wurden Patienten, welche an einem nicht-resezierbarem Cholangiokarzinom erkrankt waren, entweder ausschließlich mit der üblichen palliativen Stenttherapie oder aber zusätzlich zur palliativen Stenttherapie mit photodynamischer Therapie behandelt [83]. Die photodynamische Therapie wurde durch intravenöse Applikation des Photosensitizers Photofrin (2 mg/kg Körpergewicht) und 2 Tage später anschließender intraluminaler Photoaktivierung (Wellenlänge 630 nm) durchgeführt. Die 20 Patienten, welche zusätzlich zur Stenttherapie eine PDT erhalten hatten, erreichten mit einer medianen Überlebenszeit von 493 Tagen gegenüber 98 Tagen in der Kontrollgruppe ein signifikant besseres Überleben [83]. Auch die Lebensqualität der zusätzlich mit PDT behandelten Patienten ließ sich verbessern [84].

Photofrin, ein Hämatoporphyrinderivat, wird bei einer Wellenlänge von 630 nm aktiviert, welches jedoch nur eine beschränkte funktionelle Eindringtiefe von etwa 4 mm zeigte. Ein neuer Photosensitizer, tetrakis-pyridyl-tetrahydroporphyrinsylat, welcher bei einer Wellenlänge von 763 nm Tumor-selektive, phototoxische Eigenschaften besitzt, könnte eventuell die Eindringtiefe noch verbessern [85]. Komplikationen nach PTD sind relativ selten und umfassen vor allem eine akute Cholangitis sowie phototoxische Hautschäden [86, 87].

#### **1.3.4 Leberresektion**

Die vollständige chirurgische Entfernung von perihilären Cholangiokarzinomen ist derzeit die einzige Möglichkeit zur kurativen Therapie. Allerdings sind die meisten Patienten bereits zum Diagnosezeitpunkt durch Infiltration der A. hepatica oder V. portae hepatis nicht mehr resezierbar, so dass nur bei etwa 20% der Patienten der Versuch einer kurativen Tumorsektion unternommen werden kann [15, 17].

Das Ziel der chirurgischen Resektion ist die vollständige Entfernung des Tumors. Die Resektion kann unterschiedlich große anatomische Strukturen umfassen. Die ausschließliche Resektion der extrahepatischen Gallengänge des Leberhilus (D. hepaticus major rechts und links, D. hepaticus communis) wird von vielen Autoren als Standardoperation angesehen [88] und kann bei Patienten mit den Bismuth-Typen I und II angewandt werden [89]. Zusätzlich zur hilären Gallengangsresektion kann eine Leberteileresektion durchgeführt werden. Für diese ausgedehntere Resektionstechnik wurden von einigen Autoren bei Patienten mit Bismuth-Typen I und II bessere Operationsergebnisse berichtet [89, 90]. Manche Autoren empfehlen zusätzlich zur Hilusresektion und Leberteileresektion die regionale Resektion der V. portae, weil diese bereits zum Operationszeitpunkt infiltriert sein kann [91, 92]. Die Autoren berichten für diese ausgedehnte Tumoreroperation eine RO-Resektionsrate von 55%. Für die RO-resezierten Patienten wurde eine 5-Jahres-Überlebensraten von ca. 57% beobachtet [93]. Eine andere Autorengruppe fand für die Resektion von Klatskintumoren lediglich eine 5-Jahresüberlebensrate von 11% mit einer medianen Überlebenszeit von 19 Monaten [17]. Die Mortalität der Tumorsektion liegt bei etwa 6%-8% [93, 94].

#### **1.3.5 Lebertransplantation**

Der erste Patient mit einem Cholangiokarzinom wurde 1976 transplantiert [95]. Der Patient überlebte zunächst für einige Monate, verstarb dann aber nach 9 Monaten an einem Tumorrezidiv. Eine spanische Gruppe transplantierte 36 Patienten mit einem hilären Cholangiokarzinom [96]. Sie fanden eine 1-, 3-, und 5-Jahres-Überlebensrate von 82%, 53% und 30%. Im Vergleich zu einer 5-Jahres-Überlebensrate von 0% unter palliativer Therapie ist das eine deutliche Lebensverlängerung. Allerdings starben die meisten der transplantierten Patienten, nämlich 53%, an einem Tumorrezidiv. Die Autoren folgerten daraus, daß selektierte Patienten mit nicht resezierbarem Cholangiokarzinom geeignete Kandidaten sein könnten, um von einer Lebertransplantation zu profitieren. Die meisten Patienten, welche wegen eines Cholangiokarzinoms transplantiert wurden (n = 186), sind im Europäischen Lebertransplantations-Register (European Liver Transplant Registry, ELTR) erfasst. Für diese Patienten wurden Überlebensraten für 1-, 3-, 5-, 8- und 10-Jahren von 58%, 38%, 29%, 23% und 21% gefunden [97]. Eine weitere Autorengruppe berichtet über die Lebertransplantation von

Patienten mit nicht-resezierbarem Cholangiokarzinom und beschreibt sogar eine 5-Jahres-Überlebensrate von 87% [98].

Durch neoadjuvante Bestrahlungs- und Chemotherapie gelang es, die Erfolgsrate zu verbessern [99]. In einer Studie wurden 17 Patienten mit Cholangiokarzinom transplantiert, nachdem sie zuvor neoadjuvant bestrahlt wurden. Dazu wurde perkutan ein Katheter in die Gallenwege eingeführt und darüber eine Brachytherapie mit 60 Gy durchgeführt. Zusätzlich wurde eine Chemotherapie mit intravenöser Gabe von 5-Fluoruracil durchgeführt. Die Nachbeobachtung zeigte, dass 47% (11 von 17) der Patienten ohne Tumorrezidiv eine mediane Überlebenszeit von 7,5 Jahren aufwiesen.

Ein Risikofaktor, welcher Tumorrezidive fördert, ist die starke Immunsuppression lebertransplantierter Patienten. Eine Fallbeschreibung berichtet von einem Patienten mit perihilärem Cholangiokarzinom, welcher nach Chemotherapie und Bestrahlungstherapie von einem Donor sowohl eine Knochenmarkstransplantation als auch eine Leber-Lebendspende erhalten hatte [100]. Aufgrund der Eradikation des eigenen und Induktion einer neuen Immuntoleranz gegen das Lebertransplantat konnte nach Transplantation auf eine Immunsuppression verzichtet werden. Über einen Nachbeobachtungszeitraum von 18 Monaten war die Organfunktion gut und kein Hinweis auf ein Tumorrezidiv festzustellen.

Den Erfolgen der Lebertransplantation bei Patienten mit Cholangiokarzinom stehen allerdings auch spezifische Nebenwirkungen der Bestrahlungstherapie, der Chemotherapie, der Immunsuppression und anderer Transplantations-induzierter Komplikationen gegenüber, welche bei der Nutzen-Risiko-Abwägung bedacht werden müssen.

### **1.3.6 Chemotherapie**

Bisher gelang es nicht in ausreichendem Maße, mit Chemotherapie ein längeres oder besseres Überleben zu erreichen [101, 102]. Es gibt jedoch eine Reihe von chemotherapeutischen Ansätzen, welche in vitro oder in klinischen Studien interessante und viel versprechende Ergebnisse zeigten. Eine Autorengruppe beschreibt die erfolgreiche Verwendung von Gemcitabine (Gabe intravenös 800 mg/qm Körperoberfläche einmal wöchentlich). Die Ansprechrate der 30 Patienten lag bei 30% (9 von 30). 37% (11 von 30) der Patienten zeigten über einen medianen Zeitraum von 7 Monaten eine stabile Tumorphase während 30% nicht auf die Chemotherapie ansprachen. Die mediane Überlebenserwartung lag bei 17 Monaten [103]. Weitere Studien zeigten, dass die Kombination von Mitomycin C mit 5-Fluoruracil und Leucovorin eine partielle Ansprechrate von 26% erreichte, jedoch die Überlebenszeit nicht verlängern konnte [104].

An 17 verschiedenen Tumorzelllinien von Cholangiokarzinomen ließ sich in vitro zeigen, dass die multiple Resistenz gegen verschieden Chemotherapeutika unter anderem durch die intrazelluläre Expression von Glutathion S-Transferase-pi (GSTP1-1) bedingt ist [105]. Dieses Enzym konnte sowohl die Antisense-Transfektion als auch durch Inkubation mit einem spezifischen Inhibitor blockiert werden. Durch diese Blockierung gelang es, die Tumorzellen durch verschiedene Chemotherapeutika wie z.B. Cisplatin, Adriamycin und andere Zytostatika abzutöten [105]. Das Enzym Glutathion S-Transferase-pi (GSTP1-1) ist offensichtlich ein Resistenzfaktor und könnte einen molekularen

Angriffspunkt zur erfolgreichen Chemotherapie darstellen. In vitro konnte nach Vorbehandlung von Cholangio-Karzinomzellen mit Interferon und anschließender Inkubation mit Tamoxifen eine Apoptose erfolgreich induziert und die Karzinomzellen eliminiert werden [106].

### **1.3.7 Bestrahlungstherapie**

Die palliative Strahlentherapie hat abgesehen von Einzelmitteilungen [107, 108] bisher beim Gallenwegskarzinom keinen signifikanten Erfolg gezeigt [109, 110, 111, 112, 113, 114, 115].

In einer kleinen Studie an 12 Patienten, welche eine intraluminale Brachytherapie mit einer Bestrahlungsdosis von 30 Gy in Ergänzung zur perkutanen Radiatio erhalten hatten, wurde eine Verlängerung des Überlebens von 3 auf 9 Monate gefunden [116]. Die Wertigkeit dieser Studie wird eingeschränkt durch die kleine Patientenzahl und durch die heterogene Kontrollgruppe, welche offensichtlich im Vergleich zur Testgruppe fortgeschrittenere Tumorstadien beinhaltete. In einer weiteren Studie zeigte die intraluminale Brachytherapie auch eine Verlängerung des Überlebens [117]. In einer anderen Studie wurde die Wertigkeit der intraluminalen Brachytherapie bei Patienten nach Leberresektion eines Cholangiokarzinom untersucht. Dabei fand sich kein positiver Effekt, jedoch traten vermehrt Komplikationen auf [107].

Die neoadjuvante Radiochemotherapie wurde auch in Kombination mit der Lebertransplantation untersucht. Bei 17 Patienten wurde durch perkutane transhepatische Katheter eine Bestrahlungstherapie mit 60 Gy durchgeführt und gleichzeitig eine Chemotherapie mit 5-Fluoruracil 300 mg/qm Körperoberfläche alle 2 Tage bis zur Transplantation. 5 von 12 Patienten zeigten unter Radiochemotherapie eine Tumorprogression, so dass keine Lebertransplantation durchgeführt werden konnte. Bei 45% (5 von 11) der transplantierten Patienten wurde eine durchschnittliche Überlebenszeit von 7,5 Jahren gefunden. Von den übrigen 6 Patienten verstarben 2 an einem Tumorrezidiv und 4 Patienten an postinterventionellen Komplikationen [99]. Eine andere Autorengruppe fand für die Kombination aus Lebertransplantation und Chemoradiotherapie ähnlich günstige Ergebnisse [118].

## 2 Eigene Arbeiten

### 2.1 Endoskopische Diagnostik bei Patienten mit Cholangiokarzinom

#### 2.1.1 Endoskopischer Zugang bei gastrektomierten Patienten

##### Eigene Literatur:

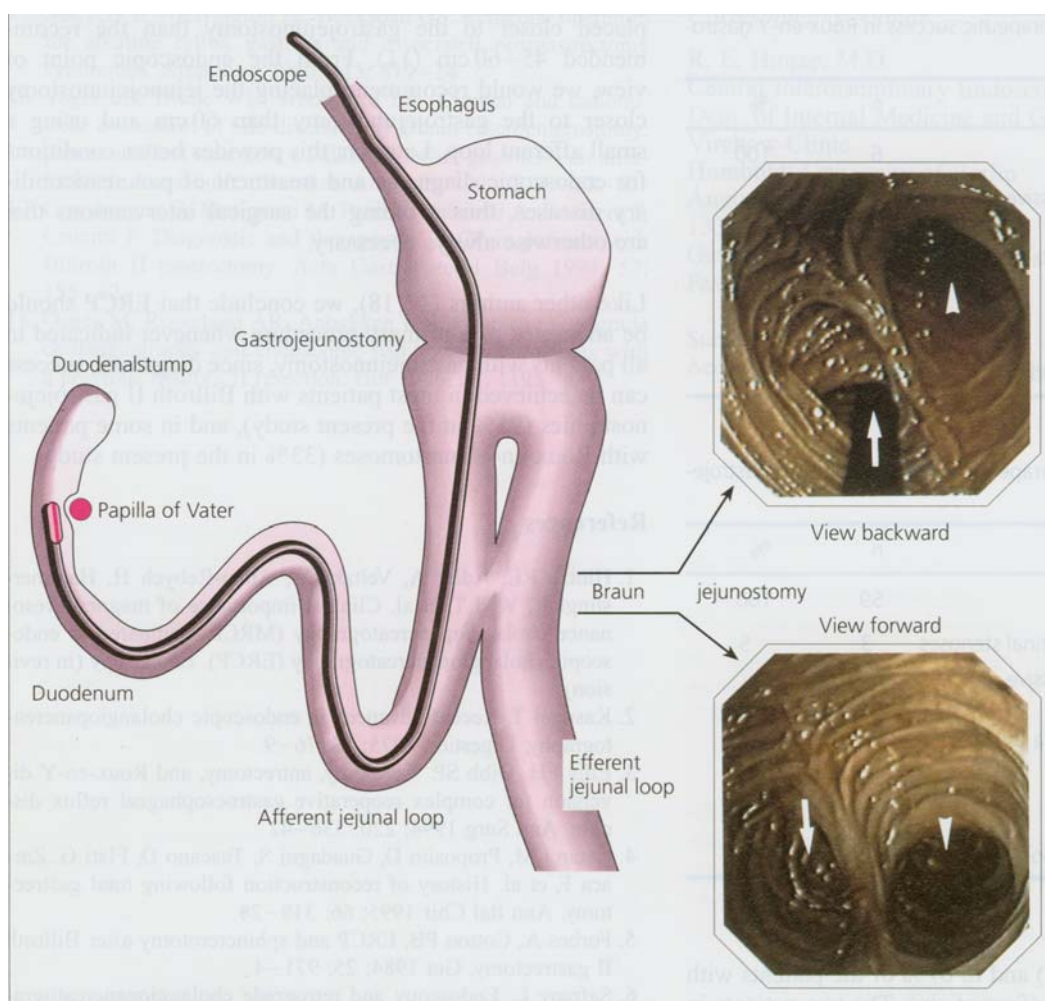
- Hintze RE, Adler A, Veltzke W, **Abou-Rebyeh H**. Endoscopic access to the papilla of Vater for ERCP in patients after gastrojejunostomy with Billroth II or Roux-en-Y anastomosis. Endoscopy 1997; 29(2): 69-73.

Bei einigen Patienten, welche mit dem Verdacht auf das Vorliegen eines Cholangiokarzinoms in das Krankenhaus aufgenommen werden, liegt bei vorangegangener Gastrektomie eine veränderte Anatomie mit einer Gastro-Jejunostomie vor. Hierbei stellt sich die Frage, ob aufgrund der veränderten Endoskoppassage überhaupt eine endoskopische Diagnostik möglich ist.

Bei Patienten mit normaler Anatomie des Verdauungstrakts gelingt es in 95% der Fälle, mit dem Endoskop die Papillenregion und somit den Ausgang der Gallenwege und des Pankreasgangs zu erreichen [119]. Bei manchen Patienten liegt ein voroperierter Magensitus vor, welcher typischerweise als Billroth II-Gastro-Jejunostomie oder als Roux-Y-Gastro-Jejunostomie imponiert. Die veränderte Anatomie des Verdauungstrakts macht eine Modifikation der Endoskoppassage erforderlich [120]. Einige Autoren empfehlen daher, bei gastrektomierten Patienten keinen endoskopischen Versuch zu unternehmen, die Papille zu erreichen [121].

In unserer Klinik führten wir von 1990 bis 1994 insgesamt 2.257 ERCP-Untersuchungen durch. Davon lag bei 3 % (65 von 2.257) der Patienten eine Gastrektomie vor, und zwar entweder ein Billroth-II-Situs bei 59 Patienten oder eine Roux-Y-Gastro-Jejunostomie bei 6 Patienten. Bei 86% (56 von 65) der gastrektomierten Patienten konnte der Duodenalstumpf erreicht werden. Je nach Art der Gastro-Jejunostomie war die Endoskoppassage meistens oder nur selten möglich. Bei 92% der Patienten mit einem Billroth-II-Situs konnte der Duodenalstumpf endoskopisch erreicht werden (Tab. 4). Aufgrund der längeren Strecke gelang dies nur bei 2 von 6 (33%) der Patienten mit einer Roux-Y-Gastro-Jejunostomie. In der Literatur wird die endoskopische Erreichbarkeit der Majorpapille mit 55% bis 88% angegeben [122, 123] welche unseren Ergebnissen von 86% entsprechen.

Aufgrund dieser Resultate empfehlen wir so wie auch andere Autoren bei gastrektomierten Patienten, welche einer Gallenwegsdiagnostik bedürfen, zunächst einen ERCP-Versuch zu unternehmen [124, 125]. Dieses Vorgehen kann bei den meisten Patienten mit Billroth-II-Gastro-Jejunostomie und bei einigen Patienten mit Roux-Y-Gastro-Jejunostomie erfolgreich sein.



**Abb. 6: Endoskopische Passage durch einen Situs mit Billroth-II-Gastrojejunostomie.**

Tabelle 4: Diagnostischer Erfolg bei Patienten mit Billroth-II-Situs:

Patienten	Anzahl (n)	%
Keine Endoskoppassage wegen Dünndarmstenose	3	5%
Nicht Erreichbarkeit wegen über langer Dünndarmstrecke	2	3%
Duodenale Erreichbarkeit der Papille	54	92%
Selektive ERC	54	92%
Endoskopische Sphinkterotomie	54	92%
Alle Patienten	59	100%



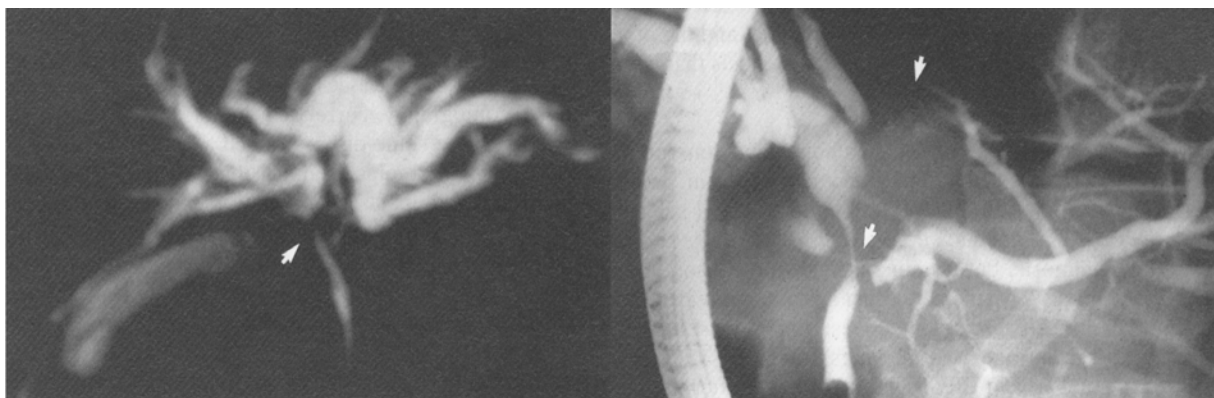
### 2.1.2 Stellenwert der MRCP in der Gallenwegsdiagnostik

#### Eigene Literatur:

- Hintze RE, Adler A, Veltzke W, **Abou-Rebyeh H**, Hammerstingl R, Vogl T. Clinical significance of magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) compared to endoscopic retrograde cholangio-pancreatography (ERCP). Endoscopy 1997, 29: 182-187.
- Hintze RE, **Abou-Rebyeh H**, Adler A, Veltzke W, Hammerstingl R, Vogl T, Felix R. Bedeutung der Magnetresonanztomographie (MRP) für die Diagnostik des Pankreasgangsystems. Endoskopie heute 1997; 4: 345-52.
- Hintze RE, **Abou-Rebyeh H**, Adler A, Veltzke W, Hammerstingl R, Vogl T, Felix R. Bedeutung der Magnetresonanztomographie (MRC) für die Diagnostik des Gallenwegsystems. Endoskopie heute 1997; 4: 353-360.

Krankheiten der Gallenwege können durch eine Reihe verschiedenartiger Techniken diagnostiziert werden. Zur Verfügung stehende Untersuchungsverfahren sind die Sonographie, die Computertomographie, die Magnetresonanztomographie, die Szintigraphie, die Perkutane Transhepatische Cholangiographie (PTC) und die Cholangioskopie sowie die Endoskopische Retrograde Cholangiographie (ERC) [126]. Unter diesen Techniken hat sich die ERC aufgrund ihres großen Auflösungsvermögens und ihrer Bildschärfe und der damit verbundenen höchsten Sensitivität und Spezifität als Goldstandard etabliert [127, 128].

Technische Verbesserungen der Magnetresonanztomographie und deren computergestützter Datenanalyse haben vor wenigen Jahren die Möglichkeit eröffnet, durch gezielte Signalverstärkung und -abschwächung 3-dimensionale Bilder der Gallenwege zu erzeugen [127, 129]. Dieses Untersuchungsverfahren hat unter der Bezeichnung Magnetresonanztomographie (MRC) Eingang in die Diagnostik gefunden. Im Gegensatz zu den Schnittbildverfahren der Computertomographie und Sonographie, welche eine Serie diskontinuierlicher Schichten abbilden, kann die MRC aufgrund der 3-dimensionalen Datenakquisition eine kontinuierliche Ganganatomie abbilden. Derzeit werden weltweit Studien durchgeführt [130, 131], um den diagnostischen Stellenwert dieser neuen Methode genau zu bestimmen. An unserer Klinik untersuchten wir in einer kontrollierten und prospektiven Studie den diagnostischen Stellenwert der Magnetresonanztomographie (MRC) für die Untersuchung von Gallenwegserkrankungen.



**Abb. 7: Das MRCP-Bild (links) und ERC-Bild (rechts) eines Klatskintumors mit Stenose im Hilusbereich und prästenotischer Dilatation beider Hepaticusgangsysteme.**

Es wurden in einer Studie bei uns 55 Patienten mittels MRC und selektiver ERC untersucht. Zur Festlegung der endgültigen Diagnose wurden alle verfügbaren Befunde berücksichtigt. Hierzu gehörten die Anamnese, der klinische Verlauf, Laborwerte, Sonographie und CT-Bilder sowie ERC- und MRC-Befunde. Während sich bei 7 Patienten die Gallenwegssysteme als unauffällig erwiesen, fanden sich bei 48 Patienten pathologische Veränderungen. Die ductographischen Befunde der ERC erlaubten die statistische Bewertung der MRC-Befunde (Tabelle 5). Durch MRC konnten 5 von den 7 Patienten mit unauffälligem Gallengangssystem richtig identifiziert werden, was einer Spezifität von 71% entsprach. Aufgrund der MRC-Befunde wurde bei 8 Patienten ein Normalbefund der Gallenwege erhoben. Da dieses sich aufgrund der ERC-Befunde in 3 Fällen als falsch erwies, entsprach das einem Positiven Vorhersagewert der MRC für normale Gallenwege von 62%. Entsprechende Berechnungen zeigten eine MRC-Sensitivität von 83% für die Erkennung von biliären Dilatationen und von 85% für die Erkennung von biliären Stenosen.

Insgesamt wurden durch ERC 26 Gallengangsstenosen diagnostiziert, wovon 22 auch durch MRC erkannt wurden. 50% (6 von 12) der durch MRC als benigne eingestuftten Stenosen und 80% (8 von 10) der durch MRC als maligne eingestuftten Stenosen waren tatsächlich richtig gewertet worden. Die Lokalisation der Stenosen konnte in 77% (20 von 26) der Fälle durch MRC richtig beschrieben werden. Eine Choledocholithiasis konnte mit einer Sensitivität von 80% (4 von 5) nachgewiesen werden.

Unter Berücksichtigung aller MRC-Befunde fand sich für die MRC eine Sensitivität von 89%, eine Spezifität von 78% und eine Genauigkeit von 87% (Tabelle 6). Bei einer Prävalenz von 84% lag der Positive Vorhersagewert von MRC-Befunden bei 95% und der Negative Vorhersagewert bei 58%.

Tabelle 5: Sensitivität und Positiver Vorhersagewert der MRC:

<b>Läsion:</b>	<b>Sensitivität</b>		<b>Positiver Vorhersagewert</b>	
	%	n	%	n
Erkennung normaler Gänge	71%	5/7	62%	5/8
Erkennung von Dilatationen	83%	20/24	91%	20/22
Erkennung von Stenosen	85%	22/26	100%	22/22
Korrekte Stenoselokalisierung	77%	20/26	91%	20/22
Diagnose benigner Stenosen	50%	6/12	75%	6/8
Diagnose maligner Stenosen	80%	8/10	80%	8/10
Diagnose einer Choledocholithiasis	80%	4/5	100%	4/4

In unserer Studie lag die Durchführbarkeit einer ERC bzw. einer MRC bei 98% (56 von 57) und die Durchführbarkeit der Kombination von ERC und MRC lag bei 96% (55 von 57). Während bei allen ERC-Untersuchungen interpretationsfähige Bilder gewonnen werden konnten, gelang das durch MRC-Untersuchungen in 96% (53 von 55). Dieser Wert entspricht denen anderer Studien, welche interpretationsfähige MRC-Bilder bei 92% (5) bzw. 97% (9) der Untersuchungen erstellen konnten.

Tabelle 6: Statistische Kenngrößen der Magnetresonanz-Cholangiographie (MRC):

Anzahl der Gallenwegsysteme n = 55	
<b>MRC-Statistik</b>	
Sensitivität	89%
Spezifität	78%
Genauigkeit	87%
Positiver Vorhersagewert	95%
Negativer Vorhersagewert	58%
Prävalenz	84%

Das Auflösungsvermögen der MRC-Bilder konnte Gangstrukturen von 3 mm gerade noch darstellen. Je größer die Gangweite war, desto besser war die Bildschärfe der MRC-Bilder und desto höher die

Treffsicherheit der Befunde. Die Bildschärfe der extrahepatischen Gallengänge war in den MRC-Bildern deutlich besser als intrahepatisch, welches am Auflösungsvermögen der MRC liegt. Auf dem derzeitigen Stand der Technik ist die MRC nicht geeignet, Krankheiten mit ausschließlicher Manifestation an den intrahepatischen Gallenwegen zu diagnostizieren. Hierzu zählen die Primär Sklerosierende Cholangitis, die Primär Biliäre Zirrhose und die ischämischen Gallengangsläsionen (Ischemic Type Biliary Lesion, ITBL) in Transplantatlebern. Dilatationen konnten aufgrund ihrer Größe besser diagnostiziert werden als Stenosen. In unserer Studie lag die Sensitivität der MRC bei 78% und somit in dem Bereich, welcher auch von Soto et al. [132] beschrieben wurde.

Im Gegensatz zur MRC können während der ERC durch die Duodenoskopie zusätzliche Informationen gewonnen werden. Nur durch diese endoskopischen Zusatzinformationen lassen sich relevante Erkrankungen, wie z.B. Duodenaldivertikel, Papillentumore, Hämobilie und impaktierte Steine in der Papilla duodeni major erkennen.

Des Weiteren kann in der gleichen Sitzung die diagnostische ERC sofort durch eine häufig erforderliche, therapeutische ERC ergänzt werden. Im Rahmen der interventionellen ERC stehen u.a. die Möglichkeiten der Sphinkterotomie, der Lithotripsie, der Steinextraktion, der Ballondilatation und des Stenting zur Verfügung. In unserem Patientengut war in über 80% der diagnostischen ERC-Untersuchungen eine endoskopische Therapie erforderlich. Der sehr hohe Anteil an komplizierten Gallengangserkrankungen bei unseren Studienpatienten mit entsprechend vielen endoskopisch-therapeutischen Interventionen war auf den Zentrumscharakter dieser Klinik zurückzuführen.

Vorteile der MRC zeigen sich bei Patienten, welche nicht durch ERC untersucht werden können. Zu dieser Gruppe gehören gastrektomierte Patienten mit einer Billroth-II-Gastro-Jejunostomie und einer Roux-Y-Gastro-Jejunostomie sowie jene Patienten mit einer unpassierbaren Magen- oder Duodenalstenose. Des Weiteren kann die MRC nicht drainierte Gangabschnitte darstellen, welche durch die ERC nicht kontrastierbar sind. Hierzu gehören komplette Gallengangsstenosen, iatrogene Gallengangsligationen und nicht-kanülierbare Papillen. In diesen Fällen stellt die MRC eine gute Alternative zu der Perkutanen Transhepatischen Cholangiographie (PTC) dar. Insbesondere die fehlende Invasivität der MRC ist hervorzuheben [133].

Unsere Studie zeigte, daß die ERC der MRC aufgrund der besseren diagnostischen Genauigkeit, der duodenoskopischen Zusatzinformationen und der sofortigen Therapiemöglichkeiten überlegen ist. Daher stellt die ERC auch weiterhin den Goldstandard dar. In Fällen, in denen eine ERC-Untersuchung nicht möglich ist oder nicht ausreichende Informationen liefert, sollte eine MRC-Untersuchung durchgeführt werden. Der Indikationsbereich für MRC-Untersuchungen könnte ausgedehnt werden, wenn zukünftige technische Entwicklungen den diagnostischen Wert von MRC-Bildern verbessern.

### **2.1.3 Primär sklerosierende Cholangitis und Cholangiokarzinom**

#### **Eigene Literatur:**

- Hintze RE, **Abou-Rebyeh H**, Veltzke-Schlieker W, Adler A, Wiedenmann B. Endoskopische Therapiemöglichkeiten der PSC. In: Dignass A, Stein J Hrsg. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Springer Verlag, 2001, 161-170.

In einem Zeitraum von 9 Jahren zwischen August 1990 und März 1999 untersuchten wir 72 Patienten retrospektiv, welche an einer PSC erkrankt waren. Alle PSC-Patienten erhielten eine Basistherapie mit Ursodesoxycholsäure. Endoskopische Untersuchungen wurden mit Standard Seitblickendoskopen (JF100™, TJF100™, Olympus®, Tokio, Japan) unter Röntgendurchleuchtung durchgeführt. Die Cholangiogramme zeigten sowohl die Lokalisation und das Ausmaß von PSC-Läsionen als auch deren Veränderungen im Laufe der Zeit.

Um hochgradige Strikturen zu überwinden, verwendeten wir spezielle Führungsdrähte (Jag-wire®, Zebra-wire®, Boston Scientific®, Watertown, MA, USA). Endoskopische Behandlungen umfassten die Sphinkterotomie (Papillotom Typ Erlangen, Storz®, Deutschland), die Ballondilatation (Max Force biliary balloon dilation catheter™, Durchmesser: 4 bis 8 Fr., Boston Scientific®, Watertown, MA, USA), die Bougierung (Dilatationskatheter für Führungsdraht 0.035 inch, Durchmesser: 6 to 8 Fr., 200 cm Länge, MTW®, Wesel, Deutschland), die Stenteinlage (Gallengangsstent set, Durchmesser: 10 Fr., Länge 4 to 12 cm, Wilson-Cook® Medical Inc., Winston-Salem, NC, USA) und die Gallensteinextraktion mittels Korbkatheter. Nach der Initialtherapie erfolgten ERC-Kontrolluntersuchungen nach 3, 6 und 12 Monaten und danach in jährlichen Abständen. In Fällen von klinischer Verschlechterung bzw. raschem Anstieg der Cholestaseparameter wurde unverzüglich eine ERC-Untersuchung durchgeführt.

72 Patienten (21 Frauen, 51 Männer), welche an einer PSC erkrankt waren, wurden bei uns mittels ERC untersucht. Die Indikation bestand meistens in den Symptomen Cholestase bzw. bakterieller Cholangitis. 31 der 72 (=43%) Patienten zeigten nur intrahepatische PSC-Läsionen, während 41 (=57%) Patienten extrahepatische PSC-Stenosen mit oder ohne intrahepatische Beteiligung aufwiesen. Dominante Stenosen der extrahepatischen Gallenwege wiesen 24 (= 33%) Patienten auf. Diese 24 Personen wurden nach Diagnosestellung endoskopisch therapiert. Die Nachbeobachtungszeit der endoskopisch behandelten Patienten betrug durchschnittlich  $28,6 \pm 21,1$  Monate und variierte von 3 bis 78 Monate. Die endoskopische Therapie umfaßte stets die Sphinkterotomie und die Dilatationstherapie sowie in Abhängigkeit vom Befund eine Bougierung, eine Stent-Einlage sowie eine Stein- bzw. Sludgeextraktion. Bei 6 von 24 (= 25%) Patienten konnten die dominanten Stenosen durch Ballondilatation nicht ausreichend gedehnt werden, so daß zusätzlich kurzzeitig ein Gallengangsstent für 1 bis 3 Monate implantiert wurde.

Nach endoskopischer Therapie kam es zum deutlichen Abfall der erhöhten Cholestasewerte (Tab. 7). Als bester Indikator für den Therapieerfolg erwies sich die Bilirubinkonzentration im Blut, welche nach Endotherapie der dominanten Stenosen durchschnittlich um 78% abfiel. Der cholangiographisch erfaßte Stenosedurchmesser korrelierte nicht mit dem Verlauf der biochemischen Cholestaseparameter. Im Gegensatz dazu korrelierten die biochemischen Cholestasewerte gut mit dem klinischen Ergebnis.

Während der Nachbeobachtungszeit fanden sich bei 2 von 24 (8%) Patienten mit dominanten PSC-Stenosen in der Zytologie dysplastische Gallengangsepithelzellen, so daß eine Lebertransplantation durchgeführt wurde. Weitere 5 (= 20,8%) der 24 PSC-Patienten entwickelten ein Cholangiokarzinom, bevor eine Lebertransplantation indiziert war. Bei 3 Patienten konnte das Cholangiokarzinom frühzeitig entdeckt werden, so daß eine chirurgische Resektion durchgeführt werden konnte. Hingegen lag bei 2 Patienten bereits ein fortgeschrittener und somit inoperabler Klatskintumor vor, so daß bei diesen Patienten eine endoskopische Palliation durchgeführt wurde. Hingegen konnten 41,6% (10 von 24) der mit Ursodesoxycholsäure und endoskopischer Dilatationstherapie behandelten Patienten in gutem Allgemeinzustand stabilisiert werden.

Tabelle 7: Verbesserung der Leberwerte im Blut nach Endotherapie dominanter PSC-Stenosen.

Blutwert	Vor Endotherapie	Nach Endotherapie	Reduktion
AST	73 ± 66 U/l	35 ± 22 U/l	52%
ALT	131 ± 157 U/l	54 ± 55 U/l	59%
AP	502 ± 119 U/l	400 ± 208 U/l	20%
γGT	133 ± 103 U/l	114 ± 73 U/l	14%
Bilirubin	6.1 ± 6.4 U/l	1.1 ± 0.6 U/l	78%

AST = Aminosuccinat-Transferase, ALT = Aminolactat-Transferase, AP = Alkalische Phosphatase, γ-GT = γ-Glutamyl-Transpeptidase, Bilirubin = Totales Bilirubin

Die ERC ist in der Lage, die typische Morphologie der PSC in Form von multiplen entzündlichen Gallengangsstenosen darzustellen. Daher wird die ERC nach wie vor als Goldstandard in der Diagnostik der PSC betrachtet. Jene PSC-Patienten, welche an dominanten Gallengangsstenosen leiden, sind geeignete Kandidaten für eine endoskopische Dilatationstherapie (19, 23). Auch Patienten, welche intrahepatische PSC-Stenosen aufweisen, können von einer Dilatationstherapie der extrahepatischen dominanten Gallengangsstenosen profitieren. Somit stellen intrahepatische PSC-Stenosen keine Kontraindikation zur Dilatationsbehandlung extrahepatischer Gallengangsstenosen dar. Zusätzlich kann durch Entnahme von Galle und Bürstenabstrich aus den PSC-Stenosen der extrahepatischen Gallenwege ein zytologisches Monitoring durchgeführt werden, um frühzeitig die Manifestation eines Cholangiokarzinoms zu erfassen. Eine frühere Diagnosestellung ermöglicht bessere Erfolgsaussichten für eine kurative Leberresektion bzw. eine frühzeitigere Lebertransplantation.

## 2.2 Endoskopische Therapie bei Patienten mit Cholangiokarzinom

Ziele der endoskopischen Therapie sowohl präoperativ als auch palliativ sind die Beseitigung von Ikterus und Pruritus, die Besserung von Inappetenz und Übelkeit, die Vermeidung der Cholangitis, der Sepsis sowie eines sekundären Leberversagens. An endoskopischen Techniken kommen die auch

sonst im Bereich der Gallenwege üblichen duodenoskopisch anzuwendenden Verfahren zum Einsatz. Es handelt sich insbesondere um die Sphinkterotomie, Ballondilatation und Bougierung sowie Endoprothetik und Laserablation. Zentrale Bedeutung bei der Galleableitung haben drainierende Verfahren mit Kunststoff und selbstexpandierenden Metallprothesen.

Zum Diagnosezeitpunkt sind die meisten Klatskintumore nicht mehr kurativ resektabel [5, 6]. Wird die Cholestase nicht behandelt, kommt es zu einem progredienten Leberversagen. Ziel endoskopischer Therapieverfahren ist es daher, die gezielte Galleableitung mit dem Erhalt von ausreichend funktionstüchtigem Parenchym zu erreichen [134, 135]. Für die Therapieplanung ist eine umfassende präinterventionelle Bildgebung des gesamten Gallenwegssystems erforderlich. Hierbei spielt die Magnetresonananz-Cholangio-Pankreatikographie (MRCP) eine zunehmend wichtigere Rolle [136]. Sehr hoffnungsvoll sind multimodale präoperative Therapieansätze, die zuvor inoperable Klatskintumore wieder in eine kurativ resektable Situation überführen [137]. Neue Ansätze ergeben sich unter anderem durch die intrakavitäre photodynamische Therapie [138].

Besondere Probleme stellen die so genannten Klatskintumore in der Hepatikusgabel dar, die bei Infiltration der Leberpforte von Chirurgen als nicht entfernbar betrachtet werden [94]. Während früher nur palliative Maßnahmen, wie die Hepatikojejunostomie, die Einlage von T- oder Y-Drainagen oder eine über die Tumorstenose nach außen geführte transhepatische Dauerdrainage durch Laparotomie mit einer Letalität bis zu 40% möglich waren, bieten sich heute nichtoperative endoskopische Verfahren an. Es können hierbei äußere, perkutan angelegte Drainagen und innere, endoskopisch platzierte Ableitungen durchgeführt werden. Mit beiden Methoden wird eine Dekompression des aufgestauten Gallenwegssystems und ein Rückgang des Ikterus erreicht. Wenn möglich sind die inneren Drainagen vorzuziehen, da nicht nur das für den Patienten lästige Galleauffangsystem wegfällt, sondern durch den Abfluß der Galle in den Darm auch die Verdauungsfunktionen normalisiert werden. Wenn der Tumor noch nicht zu einem kompletten Gangverschluß geführt hat, kann auch ein perkutan eingebrachter Katheter über die Stenose in den distalen D. choledochus vorgeführt werden, wodurch ebenfalls eine innere Ableitung der Galle möglich wird [139].

### 2.2.1 Sphinkterotomie bei gastrektomierten Patienten

#### Eigene Literatur:

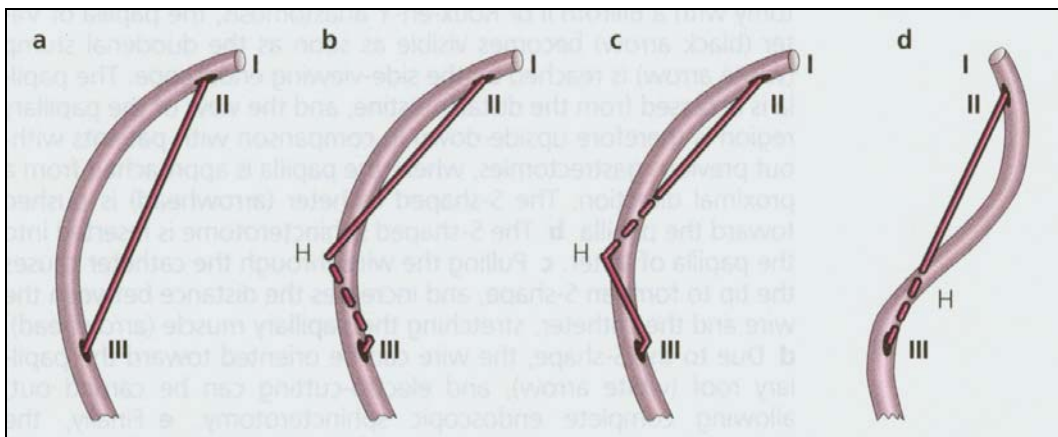
- Hintze RE, Veltzke W, Adler A, **Abou-Rebyeh H**. Endoscopic sphincterotomy using an S-shaped sphincterotome in patients with a Billroth II or Roux-en-Y gastrojejunostomy. Endoscopy 1997; 29(2): 74-78.

Bei Patienten mit Klatskintumor liegt in der Regel ein maligner Verschlußikterus vor, welcher oft einer palliativen Drainagetherapie zugeführt werden muß, um den Galleabfluß wieder herzustellen. Als Voraussetzung dafür wird nach Verschieben des Endoskops in den Duodenalbereich zunächst der Zugang zu den Gallenwegen durch Sphinkterotomie erweitert, um dann einen Stent einführen zu können. Bei gastrektomierten Patienten ist der Zugangsweg verändert. Während normalerweise die in der Pars descendens duodeni gelegene Papillenregion von proximal über den Magen und den Bulbus duodeni erreicht wird, erfolgt die Endoskoppassage bei gastrektomierten Patienten von distal her über

die an den Magen angeschlossene Jejunalschlinge. Dadurch ist die Endoskopposition vor der Papille um 180° verdreht, so dass keine normale Sphinkterotomie in dieser Situation durchgeführt werden kann. Einige Endoskopiker versuchten, die Sphinkterotomie durch perkutan transhepatischen Zugang und PTC durchzuführen [140, 141, 142]. Durch diese perkutane Sphinkterotomie werden allerdings die Komplikationsraten der PTC und der ohne optische Kontrolle durchgeführten Sphinkterotomie kombiniert. Die dadurch erhöhte Komplikationsrate verhinderte die Verbreitung dieser Methode. Die endoskopische Sphinkterotomie in gastrektomierten Patienten wurde auf verschiedene Art und Weise versucht. Einige Autoren führten zur Schienung eine nasobiliäre Sonde [143] oder einen Stent [144] ein, um darüber mit einem Nadelmesser zu sphinkterotomieren. Andere Autoren führten eine Sphinkterotomie in Richtung des Papillenbodens aus, welches mit einer geringeren Erfolgsrate und einem höheren Perforationsrisiko verbunden war [145]. Der Erfolg der endoskopische Sphinkterotomien lag bei 66% bis 89% mit Komplikationsraten von bis zu 5%.

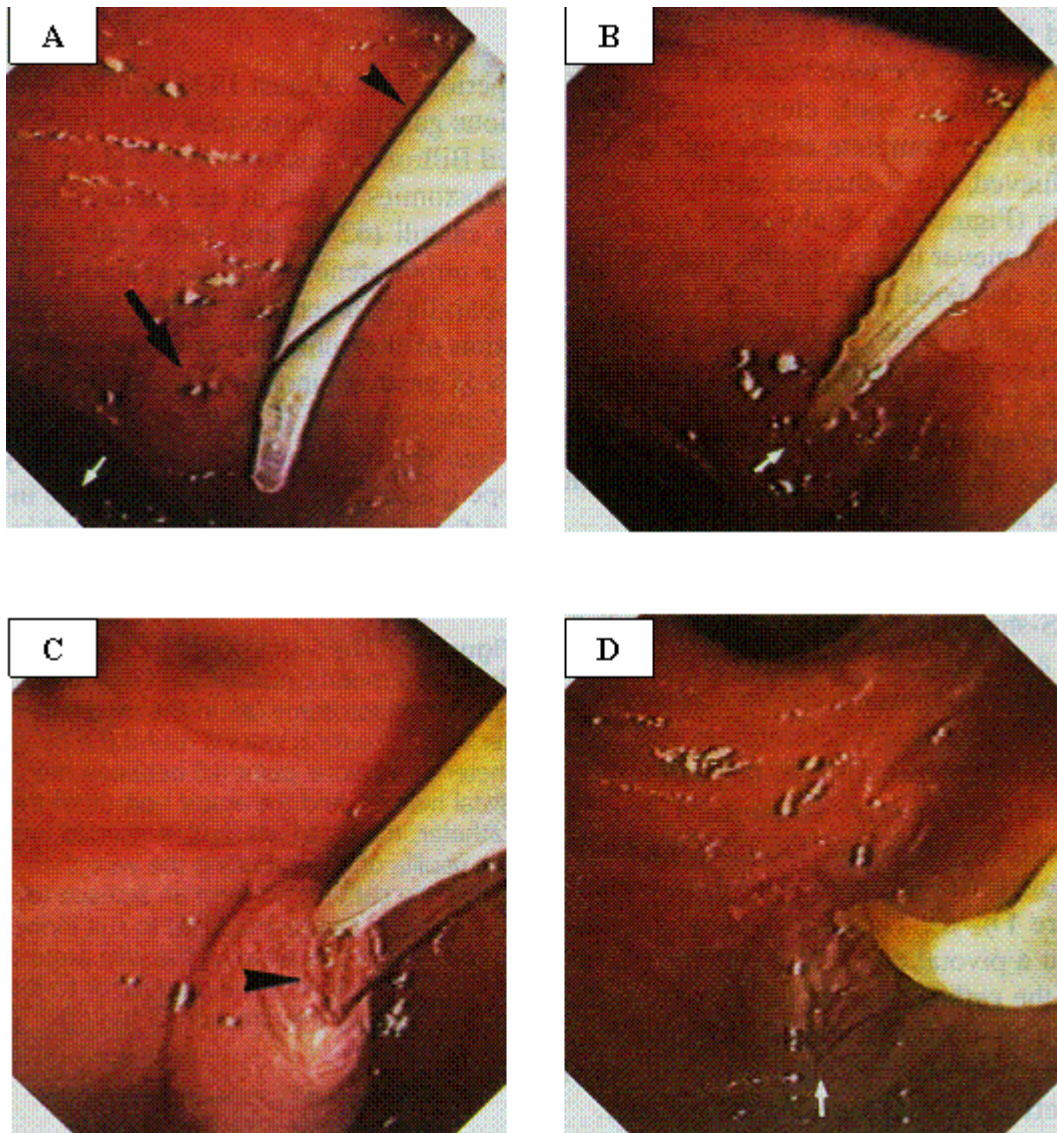
Wir entwickelten ein S-förmiges Sphinkterotom, welches über ein Seitblickgerät in die Majorpapille eingeführt werden kann (Abb.8). Aufgrund der besonderen Konstruktion wird die verkehrte Position des Endoskops ausgeglichen, so dass wieder der Schnitt in Richtung des Papillendachs ausgeführt werden kann. Bei den meisten Patienten mit Billroth-II-Gastro-Jejunostomie und einigen Patienten mit Roux-Y-Gastro-Jejunostomie kann die Majorpapille über das Jejunum erreicht werden. In einer Studie gelang es uns, unter anderem bei 9 gastrektomierten Patienten mit einem Billroth-II-Magensitus und Cholangiokarzinom eine Endoskoppassage bis zur Majorpapille zu erreichen [146]. Bei allen 9 Patienten, in welchen wir die Majorpapille erreichten, konnte mit dem neuen S-förmigen Sphinkterotom erfolgreich die Majorpapille eröffnet werden.

Einige Autoren hatten empfohlen, aufgrund der technischen Probleme keine Sphinkterotomie bei gastrektomierten Patienten durchzuführen [121, 147]. In Übereinstimmung mit anderen Autorengruppen sprechen unsere Ergebnisse jedoch dafür, dass auch bei gastrektomierten die Majorpapille erfolgreich und sicher eröffnet werden kann [124].





**Abb. 8: Das S-förmig gebogene Papillotom. A) Ein normales Papillotom. B) Ein Papillotom mit Windung des Schneidedrahts im Uhrzeigersinn um ein Hypomochlium (H). C) Bei diesem Papillotom windet sich der Schneiderdraht gegen den Uhrzeigersinn um das Hypomochlium. D) S-förmiges Papillotom für den Billroth-II-Situs.**



**Abb. 9: Prozedur der Sphinkterotomie mit dem S-förmig gebogenen Papillotom. A) Ein S-förmiges Spinkterotom wird durch das Duodenoskop, welches den Billroth-II-Resektionsmagen passierte, bis zur Papille vorgeschoben. B) Das Papillotom wird in die Majorpapille vorgeschoben. C) Das Papillotom wird gespannt.. D) Die Papille wird durch Elektrokoagulation aufgeschnitten.**

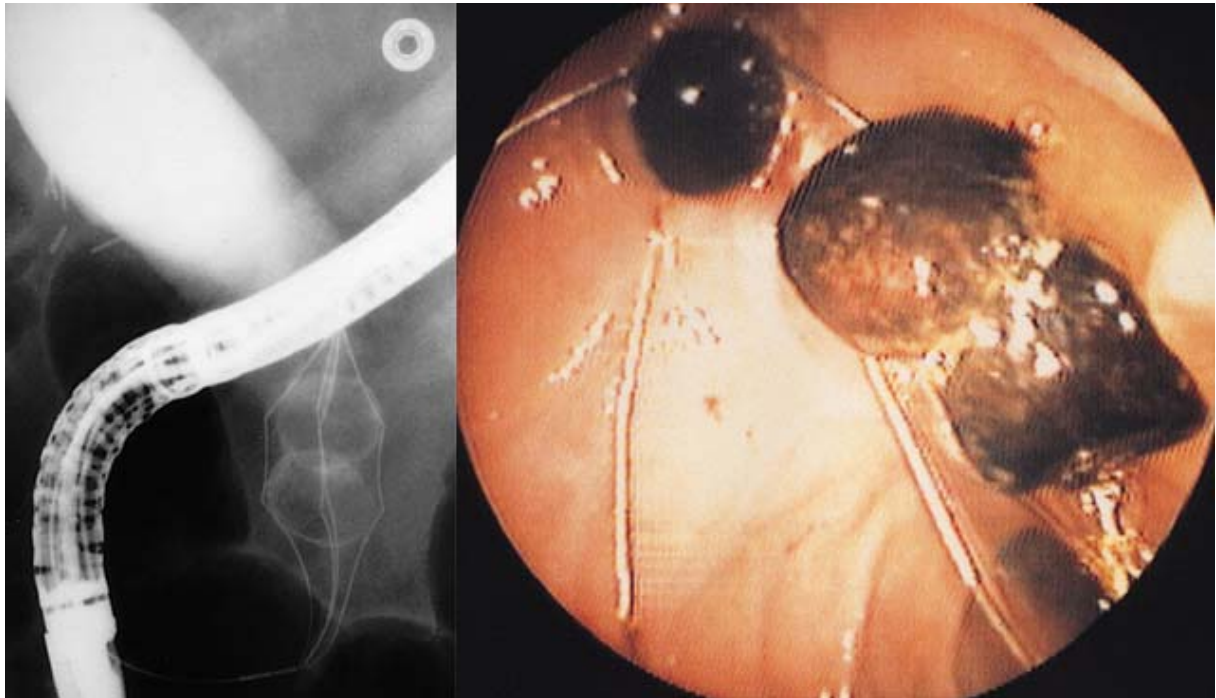
### 2.2.2 Steinextraktion

- **Eigene Literatur:** Hintze RE, Adler A, Veltzke W, Ramani NV, **Abou-Rebyeh H.** Management of traction wire fracture complicating mechanical basket lithotripsy. Endoscopy 1997, 29: 883-885.

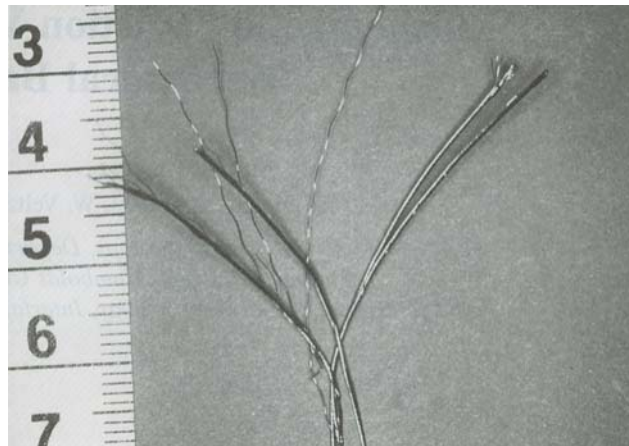
Gallensteine entstehen meistens in der Gallenblase. Allerdings kann die Behinderung des Galleabflusses durch maligne Stenose zu einer Verlangsamung des Galleflusses führen, wodurch auch bei manchen Patienten mit Klatskintumoren Gallengangssteine auftreten.

Normalerweise können Gallesteine mit einem Durchmesser bis zu 10 mm spontan über die Papille abgehen, wenn eine Sphinkterotomie durchgeführt wird [148]. Hingegen müssen größere Steine in der Regel mit einem Lithotriptor-Korb im Gallengang fragmentiert werden, um diese zu entfernen [149] (Abb. 9). Bei Patienten, deren Gallensteine prästenotisch vor einem Klatskintumor entstehen, können

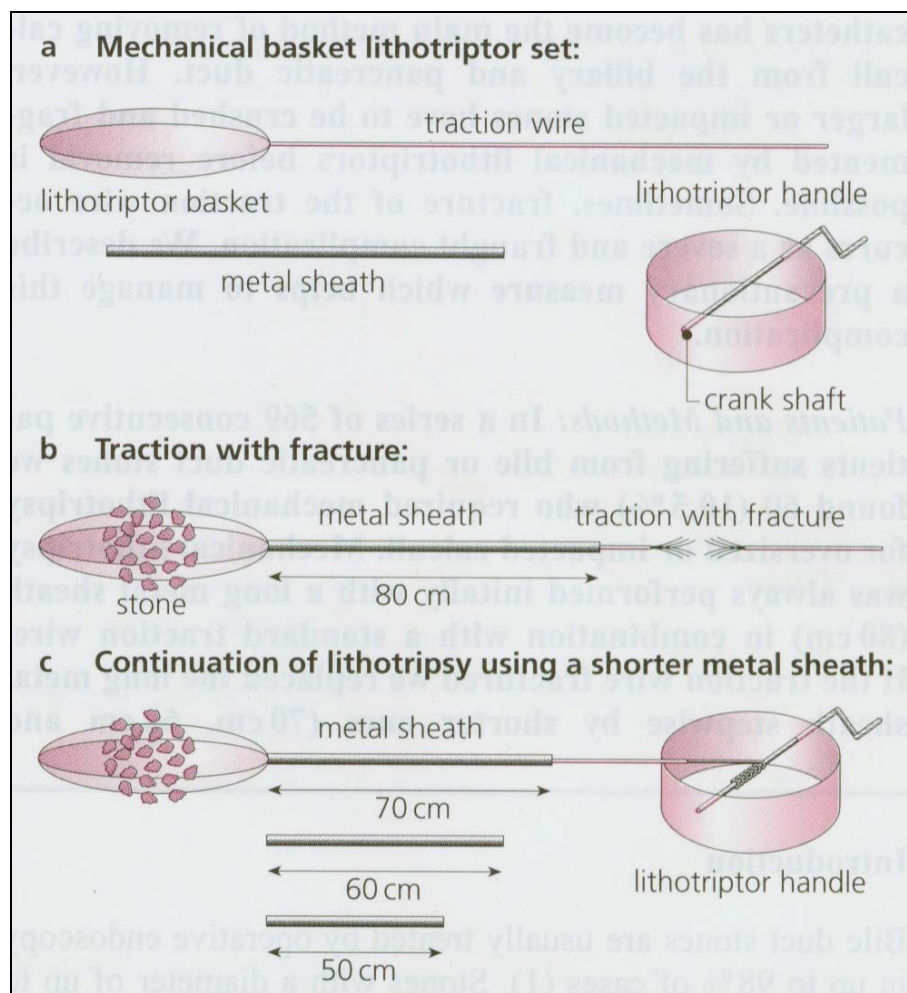
Gallesteine aufgrund der Tumorstenose auch dann nicht spontan abgehen, wenn sie nur wenige Millimeter groß sind. Bei manchen Patienten mit Stenttherapie bleiben die prästenotischen Gallesteine asymptomatisch. Bei anderen Patienten hingegen können die Steine die drainierenden Stents obstruieren oder durch Keimbesiedlung zu rezidivierenden Cholangitiden führen. Daher müssen bei manchen Klatskinpatienten bereits kleine symptomatische Gallengangsteine lithotriptisch fragmentiert werden.



**Abb. 10: Der Lithotriptorkorb hat 2 Gallensteine intraduktal umschlossen (links, Röntgenbild). Nach mechanischer Lithotripsie können die Steine mit dem Korb aus den Gallengängen in das Duodenum gezogen werden (rechts, Endoskopiebild).**



**Abb. 11:** Das Traktionsseil des Lithotriptorkorbs ist am extrakorporalem Ende unmittelbar am Handgriff abgerissen und aufgespleißt.



**Abb. 12:** Schematische Darstellung eines mechanischen Lithotriptors mit Korb, Traktionsseil, Metallhülsen unterschiedlicher Längen von 50 bis 80 cm Länge und einem Handgriff.

Die mechanische Lithotripsie wird mit einem Korbkatheter durchgeführt, welcher an einem Traktionsseil befestigt ist und durch eine Metallhülse geführt wird (Abb. 12). Das extrakorporale Ende des Traktionsseils wird um einen Handgriff gewickelt um durch Drehen des Handgriffs den Korb zu



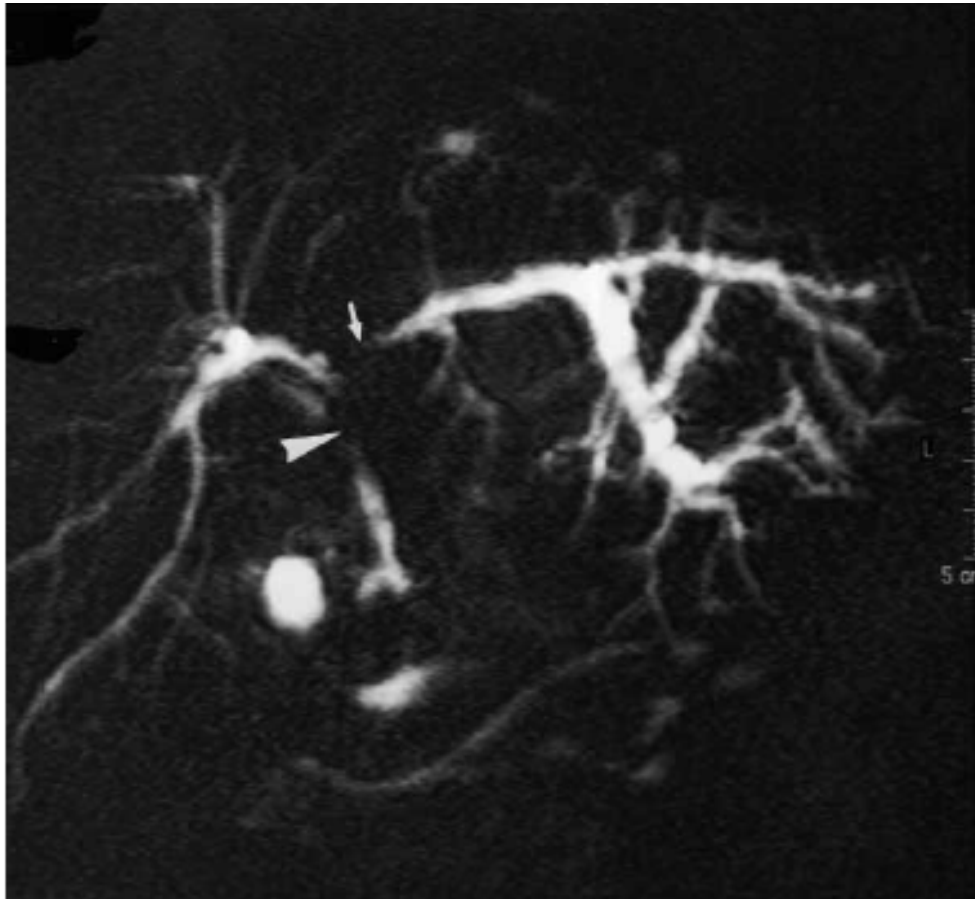
schließen und den eingeschlossenen Stein zu fragmentieren. Bei extrem harten Steinen kommt es gelegentlich zu einem Abriß des Traktionsseils am Handgriff (Abb. 11). Da der Korb den intraduktalen Stein dann noch umschließt kann es passieren, dass eine chirurgische Operation erforderlich wird, um den Lithotriptorkorb wieder aus dem Gallenwegssystem zu entfernen [150]. Um diese Komplikation endoskopisch zu lösen, verwenden wir für die initiale mechanische Lithotripsie einen Lithotriptor-Korb in Kombination mit einer Metallhülse von 80 cm Länge (Abb. 11). Wenn das Traktionsseil reißt, kann eine kürzere Metallhülse von 70 cm benutzt werden, so daß das Traktionsseil am abgerissenen Ende erneut um den Handgriff gewickelt und die Lithotripsie fortgesetzt werden kann. Durch Verwendung von noch kürzeren Metallhülsen von 60 und 50 cm Länge können auch nachfolgende Drahtseilabrisse des Lithotriptors kompensiert werden. Wir fanden in unserem Patientengut eine Häufigkeit der Drahtseilabrisse von 5% [148], welches auch von anderen Autoren beschrieben wurde [151]. Bisher konnte durch Nutzung der unterschiedlich langen Metallhülse bei allen Patienten, welche in unserer Klinik seit 1994 lithotripiert wurden, das Problem des Drahtseilabrisses kompensiert und die begonnene Lithotripsie erfolgreich beendet werden. Daher empfehlen wir, die initiale mechanische Lithotripsie mit einer Metallhülse von 80 cm Länge zu beginnen und die kürzeren Metallhülsen in Reserve vorrätig zu halten.

### 2.2.3 MRCP-geführte unilaterale Kontrastierung und Stentimplantation

#### Eigene Literatur:

- Hintze RE, **Abou-Rebyeh H**, et al. MRCP-guided unilateral endoscopic stenting of Klatskin tumors avoids post-ERC cholangitis and prolongs survival. *Gastrointest. Endosc.* 2001.
- **Abou-Rebyeh H** et al. Unilateral stenting in Klatskin tumor - Letter. *Gastrointest. Endosc.* 2001.

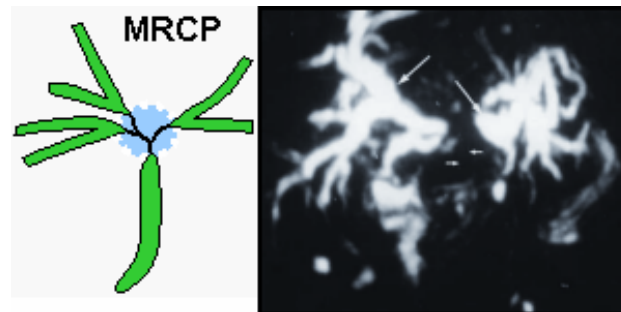
Bei 88 Patienten, bei welchen in unserer Klinik im Zeitraum von Januar bis Dezember 1997 ein Klatskintumor festgestellt wurde, konnte eine präinterventionelle MRCP durchgeführt werden. Bei 37 dieser Patienten konnte aufgrund der Anamnese in Kombination mit den Laborwerten, der Bildgebung (Abdomen-Sonographie, CT, MRT) und der MRCP die Diagnose eines Klatskintumors präinterventionell gesichert werden. Bei den übrigen Patienten konnte die Diagnose ohne ERC nicht gesichert werden. Die MRCP-Bilder dieser Patienten zeigten typische Veränderungen von Klatskintumoren. In den meisten Fällen handelte es sich um fortgeschrittene Stadien, in welchen der Tumor auf einer oder beiden Seiten bereits die erste Hepaticusbifurkation infiltriert hatte und somit intrahepatische Abschnitte erreichte (Abb. 13). Endoskopische Stentziele waren entweder der rechte oder der linke D. hepaticus major. Die MRCP-Bilder ließen eine Einschätzung zu, auf welcher Seite das größere zusammenhängend drainierbare Gangsystem vorlag.



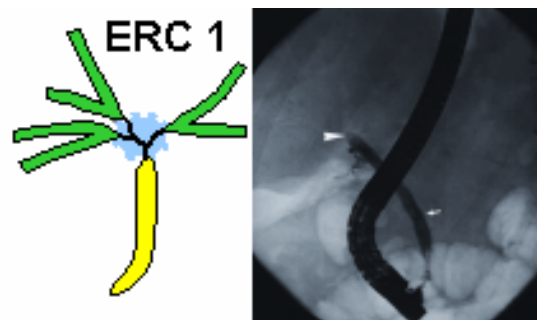
**Abb. 13: Das MRCP-Bild zeigt einen Klatskintumor (Bismuth-Typ IIIb) mit Stenose im Hilus und linken Duktus hepaticus major. Prästenotisch ist das linke Hepaticusgangsystem deutlich dilatiert und gestaut, während die geringe Stauung im rechten Leberlappen dort einen ausreichenden Galleabfluß aufweist. Somit weist dieses MRCP-Bild auf den linken Leberlappen als unilaterales Stentziel hin.**

Zunächst erfolgte eine vorsichtige Kontrastierung des DHC von distal bis zum distalen Rand der Tumorstenose (Abb. 14 - 19). Anschließend wurde unter Röntgendurchleuchtung ein Führungsdraht (Zebra, Jag-Wire, Boston Scientific, Natick, Mass., USA) durch die maligne Stenose nach peripher in Richtung des zuvor aufgrund des MRCP-Befundes festgelegten Leberlappens vorgeschoben. Dabei waren manchmal die Führungsdrähte mit einer gebogenen Spitze (Zebra wire) oder solche mit einer geraden Spitze (Jag-Wire) hilfreich. Über den Führungsdraht wurde dann ein Stent-Legekatheter in das Drainagegebiet vorgeschoben und darüber dann nach Entfernung des Führungsdrahtes der gewünschte Leberlappen selektiv kontrastiert. Anschließend wurde dann selektiv ein Stent (Amsterdam-Typ, 10 French) in den D. hepaticus eingelegt. Um der Stentokklusion vorzubeugen, wurden die Patienten alle 2 Monate zum elektiven Stentwechsel einbestellt. Der Stentwechsel wurde zunächst mit der Kontrastierung des liegenden Stents begonnen, um eine mögliche Tumorprogression proximal des Stents zu erfassen. Anschließend wurde der Stent mit einem Fangkörbchen extrahiert und dann ein neuer Stent eingebracht. Falls eine Tumor-Überwucherung oder eine übermäßige Stent-Abknickung auftrat, wurde beim Stentwechsel ein in der Länge angepasster Stent implantiert. Bei den

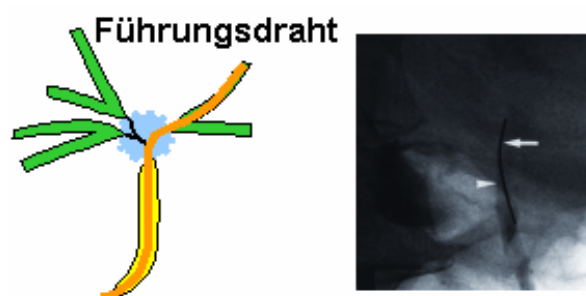
35 Patienten handelte es sich um fortgeschrittene Stadien des Bismuth-Typs IV (22 Patienten) und Bismuth-Typs III (13 Patienten).



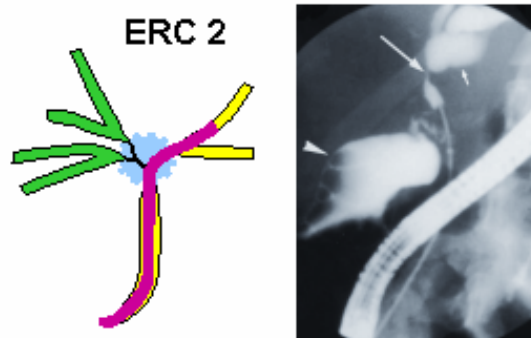
**Abb. 14: Schritt 1: MRCP-Bild eines Klatskin-Tumors des Bismuth-Typ IV mit maligner Stenose im Bereich der Hepaticusgabel (kurze Pfeile) mit prästenotischer Dilatation beider Hepaticussysteme. Das linke Hepaticussystem erscheint kohärent und wird hier als Stentziel definiert.**



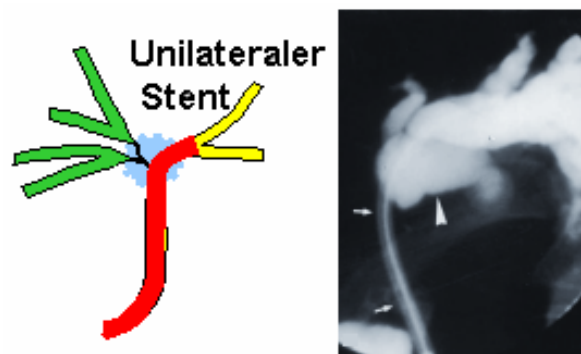
**Abb. 15: Schritt 2: Über den ERC-Katheter wird der distale DHC bis zum distalen Stenoserand im Hepaticusgabelbereich kontrastiert.**



**Abb. 16: Schritt 3: Es erfolgt die Passage mit dem Führungsdraht durch die Klatskinstenose in den li. D. hepaticus.**



**Abb. 17: Schritt 4: Selektive Kanülierung durch den Klatskintumor, welcher die Hepaticusgabel stenosierte, in den li. D. hepaticus.**



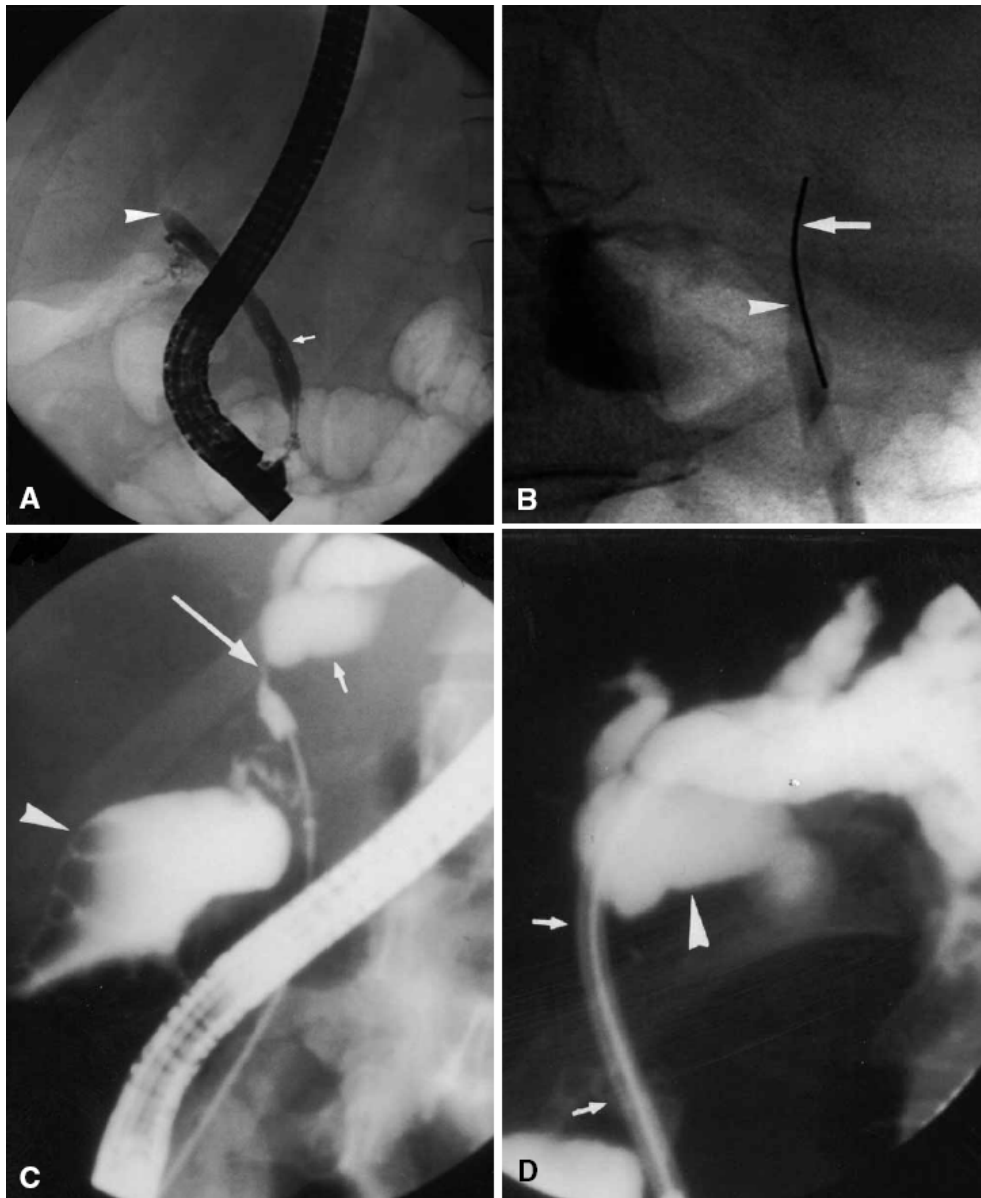
**Abb. 18: Schritt 5: Einlage eines Stents unilateral in den li. D. hepaticus.**

Aufgrund des MRCP-Befundes erfolgte die Stentimplantation bei 19 Patienten in den linken D. hepaticus major und bei 16 Patienten in den rechten D. hepaticus major. Durch die unilaterale Stenteinlage konnte bei 86% der Patienten eine Dekompression mit Rückgang der Cholestaseparameter erreicht werden. Der mittlere Bilirubinwert konnte von  $18,9 \pm 6,3$  mg/dl bis auf  $3,2 \pm 2,3$  mg/dl gesenkt werden. Nach Ersteinlage eines Stents konnte eine vollständige Gallengangsdekompression mit Normalisierung der Bilirubinwerte (unter 1,1 mg/dl) in 60% (21 von 35) der Patienten erreicht werden. Eine deutliche Verbesserung mit Beseitigung des Ikterus und leicht erhöhten Bilirubinwerten im Bereich von 1,1 bis 2,2 mg/dl konnte bei 26% (9 von 35) der Patienten erreicht werden. Eine Verbesserung des Bilirubinwerts in den Bereich von 2,2 bis 13,7 mg/dl ohne vollständige Beseitigung des Ikterus konnte bei 14% (5 von 35) der Patienten erreicht werden. Als ERC-assoziierte Komplikation trat ausschließlich bei 2 Patienten (6%) eine bakterielle Cholangitis mit Anstieg der Entzündungsparameter und Fieber auf. Da auch bei diesen Patienten eine Besserung der Entzündungsparameter mit Bilirubinabfall von 8,3 auf 1,1 mg/dl bzw. 15,6 auf 3,2 mg/dl erreicht wurde, konnte auf eine erneute ERC-Intervention verzichtet werden. Durch antibiotische Therapie konnten die Cholangitis beseitigt und die Entzündungsparameter wieder normalisiert werden. Andere ERC-assoziierte Komplikationen wurden nicht beobachtet. Während der Nachbeobachtung starben 49% der Patienten. Die Überlebenschance für den ersten postinterventionellen Monat betrug 94% und für das erste Jahr 48%.



Die MRCP ist bei vielen Patienten in der Lage, die Diagnose eines Klatskintumors zu sichern, wie von uns und [131] anderen Autoren [130, 152, 153] gezeigt werden konnten. Sensitivität und positiver Vorhersagewert lagen bei diesen Studien im Bereich von 80% bis 90%. In dieser Studie konnte präinterventionell bei 40% (35 von 88) der Patienten die Diagnose eines Klatskintumors gesichert werden. Die Gesamt-Komplikationsrate nach ERCP wird in der Literatur mit 3% und die Rate der bakteriellen Cholangitis mit 0,8% angegeben [154]. Im Gegensatz dazu steigt die post-ERC-Komplikationsrate infolge einer post-ERC-Cholangitis bei Patienten mit obstruktivem Klatskintumor auf 17% bis zu 49% an [155, 156]. Die bakterielle Cholangitis nach ERC ist die Hauptkomplikation bei diesen Patienten, welches die Letalität erheblich beeinflusst. Während einer Standard-ERC wird Kontrastmittel in beide Leberlappen injiziert, wodurch die bakterielle Keimverschleppung dann zur Cholangitis führen kann [156], falls die kontrastierten Gallenwege nicht anschließend spontan oder über Stenttherapie drainiert werden. Vermutlich aufgrund dieses Zusammenhangs erwies sich nach bilateraler Kontrastierung die anschließende bilaterale Stenttherapie der unilateralen Stenttherapie in einer Studie als überlegen [156]. In unserer Studie konnte gezeigt werden, dass die Komplikationsrate der post-ERC-Cholangitis bei Patienten mit Klatskintumor auf 6% gesenkt werden konnte, wenn nur ein Leberlappen kontrastiert und anschließend durch Stenteinlage drainiert wurde [59]. Dadurch konnte die frühe Morbidität und Mortalität deutlich reduziert werden. Im Vergleich zu einer 30-Tage Mortalität von 43% nach initialer ERC bei Klatskinpatienten, welche von anderen Autoren berichtet wurde [157], konnte die 30-Tage Mortalität in unserer Studie auf 6% gesenkt werden. Auch die mediane Überlebenszeit war im Vergleich zur Literatur von 6 Monaten [155] in unserer Studie auf 11 Monate verlängert.

Metallstents haben im Vergleich zu Plastikstents eine verlängerte Offenheitsrate von etwa 4 bis 6 Monaten [158, 159, 160]. Polyurethan-beschichtete Metallstents konnten die Offenheitsrate bei Klatskintumoren im Vergleich zu unbeschichteten Stents nicht verlängern [161]. Auch Metallstents obstruieren, was dann aufgrund der Nicht-Entfernbarkeit von Metallstents komplizierte Interventionen der Rekanalisierung nach sich ziehen kann. Im Vergleich dazu können Plastikstents relativ einfach komplett entfernt und ausgetauscht werden. Aufgrund der kürzeren Offenheitsrate von ca. 2 bis 4 Monaten werden die Plastikstents bei uns alle 2 bis 3 Monate gewechselt. Im Vergleich zu Metallstents ergibt sich somit im Durchschnitt lediglich eine zusätzliche ERC zum Stentwechsel. Außerdem sind Metallstents etwa 20-fach teurer als Plastikstents. Somit sprechen der geringeren Kosten und die geringere Komplikationsrate nach Stentverschluß für die Einlage von Plastikstents. Die Offenheitsrate von Stents konnte weder durch Antibiotika noch durch Ursodesoxycholsäure verlängert werden [162], so dass wir auf deren Anwendung in unserem Patientengut verzichteten.



**Abb. 19:** Die ERC-Bilder zeigen die gezielte unilaterale Stent-Prozedur: A) Kontrastmittel wird in den DHC injiziert, bis das Kontrastmittel vom distalen DHC (kleiner Pfeil) hinauf zum distalen Rand der Tumorstenose (Pfeilkopf) gelangt ist. B) Der Führungsdraht (Pfeil) wird unter Röntgenkontrolle gezielt in den linken D. hepaticus vorgeschoben. C) Nach Vorschub des Katheters über den Führungsdraht in den linken D. hepaticus wird selektiv nur das linke Hepatikussystem (kleiner Pfeil) kontrastiert und die Tumorstenose (langer Pfeil) dargestellt. Die Gallenblase (Pfeilkopf) kontrastierte sich ebenfalls. D) Anschließend wurde ein Stent (kurze Pfeile) gezielt in das linke Hepaticusgangsystem eingebracht, um den prästenotischen Gallestau (Pfeilkopf) zu entlasten.

#### 2.2.4 Perkutane Drainagetherapie

##### Eigene Literatur:

- Adler A, **Abou-Rebyeh H**, Veltzke W, Wiedenmann B, Hintze RE. Diagnostik und endoskopische Therapie beim zentralen Gallengangskarzinom. *Onkologe*, 1999; 5(6): 490-498.

Die meisten Patienten entwickeln als Erstmanifestation eines Klatskintumors einen schmerzlosen Ikterus. Bei Diagnosestellung durch ERC findet sich dann meistens ein fortgeschrittenes perihiläres Cholangiokarzinom. Im Erhebungszeitraum von 1.1.1994 bis zum 31.1.1997 wurden bei uns insgesamt 216 Patienten mit einem Klatskintumor diagnostiziert [163]. Dabei zeigten etwa 80% ein fortgeschrittenes Tumorstadium vom Bismuth-Typ III und Bismuth-Typ IV (Tab. 8).

Tabelle 8: Perihiläre Gallengangskarzinome (Klatskintumore; Charité, 1.1.1994-31.1.1997):

	Anzahl (n)	Prozent (%)
<b>Perihiläre Cholangiokarzinome</b>	<b>216</b>	<b>100%</b>
- Bismuth-Typ I:	16	7,4 %
- Bismuth-Typ II:	28	13,0 %
- Bismuth-Typ III + IV:	172	79,6 %

Von 216 Patienten erhielten 194 Patienten eine palliative Drainagetherapie, während die übrigen Patienten mit dem Versuch einer kurativen Tumorresektion leberteilreseziert wurden. Die palliative Drainagetherapie wurde bei uns zu 80% durch transpapilläre Stents durchgeführt. Bei den übrigen 20% konnten die prästenotischen Gallenwege endoskopisch nicht erreicht werden, da entweder eine Gastro-Jejunostomie vorlag oder aber der Klatskintumor zu einem kompletten Gallengangverschluss geführt hatte, so dass auch keine dünnen Führungsdrähte an der Tumorstenose vorgeschoben werden konnten. Bei diesen Patienten wurde über einen perkutan-transhepatischen Zugang eine perkutan-transhepatische Cholangio-Drainage (PTCD) platziert. Im 3-Jahres-Zeitraum von 1994-1997 führten wir ausschließlich die Anlage von PTCD durch. Im anschließenden Zeitraum von 1997 bis 2000 wurden dann zunehmend perkutan-transhepatisch cholangio-enterale Drainagen (Yamakawa-Drainagen) eingelegt. Yamakawa-Drainagen haben den Vorteil, dass die Galleableitung durch Verschluss der Öffnung an der kutanen Halteplatte auf physiologische Art und Weise nach duodenal bzw. enteral erfolgt und der Patient nicht die Galle in einem externen Beutel auffangen muß. Falls es zu einer Okklusion der Yamakawa-Drainage kommt, kann durch Anschluß eines Ablaufbeutels an der Öffnung der äußeren Halteplatte ein externer Abfluß hergestellt werden.

Tabelle 9: Palliative Drainagetherapie von Klatskinpatienten (Charité, 1.1.1994-31.12.1994):

	Anzahl	(%)	Medianes Überleben (Monate)
Inoperables perihiläres Cholangiokarzinom	194	(100%)	
- Transpapilläre Stenttherapie	155	(80%)	6,3 Monate
- PTCD (Perkutane Drainage)	39	(20%)	3,2 Monate

Die Patienten mit einem inoperablem Klatskintumor, welche eine palliative transpapilläre Drainagetherapie erhalten hatten, zeigten eine mediane Überlebenszeit von 6,3 Monaten (Tab. 9). Patienten, welche eine perkutane Drainagetherapie mittels PTCD erhalten hatten, zeigten eine mediane Überlebenszeit von 3,2 Monaten. Dieser Unterschied in den Überlebenszeiten war jedoch im Wesentlichen nicht technisch bedingt, sondern beruhte vielmehr auf der Tatsache, dass vor allem Patienten in fortgeschrittenen Tumorstadien mit einem kompletten Gallengangsverschuß einer perkutanen Drainagetherapie zugeführt wurden.

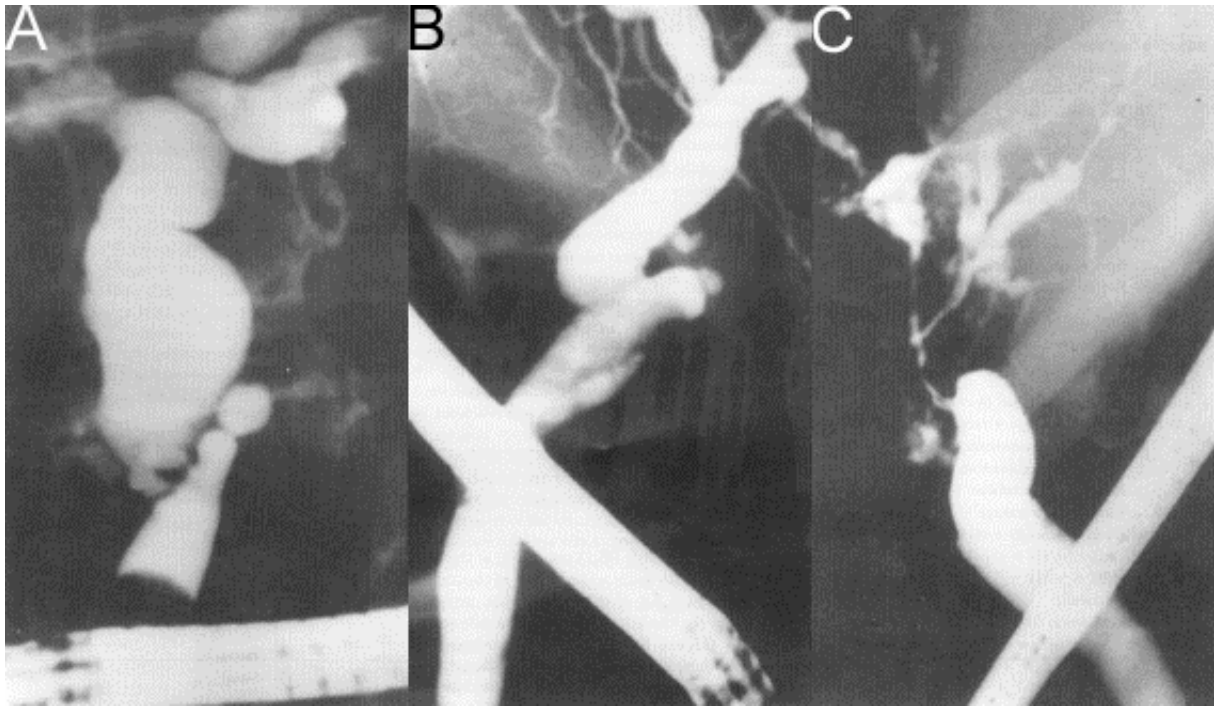
Die perkutane Drainagetherapie mittels PTCD oder mittels perkutan-transhepatischer cholangio-duodenaler Drainage (Yamakawa-Drainage) zur externen Galleableitung ist eine wertvolle Alternative zur transpapillären Drainagetherapie, wenn diese infolge Gastrektomie oder bei vollständigem Galleverschuß nicht möglich ist.

### 2.2.5 Biliäre Komplikationen nach Lebertransplantation

#### Eigene Literatur:

- **Abou-Rebyeh H**, Veltzke-Schlieker W, Radke C, Steinmüller T, Wiedenmann B, Hintze RE. Complete bile duct sequestration after liver transplantation caused by ischemic type biliary lesions. *Endoscopy* 2003; 35(7): 616-20.
- Hintze RE, **Abou-Rebyeh H**, Adler A, Veltzke W, Langrehr J, Wiedenmann B, Neuhaus P. Endoscopic therapy of ischemia-type biliary lesions in patients following orthotopic liver transplantation. *Z. Gastroenterol.* 1999 Jan; 37(1): 13-20.
- Hintze RE, Adler A, Veltzke W, **Abou-Rebyeh H**, Felix R, Neuhaus P. Endoscopic management of biliary complications after orthotopic liver transplantation. *Hepato-Gastroenterology* 1997; 44: 258-262.

Biliäre Komplikationen nach Lebertransplantation stellen immer noch ein ernsthaftes Problem da, welches häufig weitere chirurgische Operationen erfordert [164, 165, 166, 167]. Biliäre Komplikationen können aufgrund ihrer Lokalisation entweder im Empfänger-Gallengangs- oder Spender-Gallengangssystem oder der Gallengangsanastomose Schäden verursachen. In einer Studie an unserer Klinik wurden 500 Patienten nachbeobachtet, welche eine Lebertransplantation erhalten hatte. Dabei traten bei 8,8% (44 von 500) der Patienten insgesamt 58 Komplikationen an den Gallenwegen auf (Tab. 10). Im Empfängersystem wurden am häufigsten Papillenstenosen (34%) gefunden (Abb. 20a), deren Auftreten vermutlich durch die komplette Denervation der Papille infolge der Gallengangsdurchtrennung begünstigt wurde. Mit 21% waren die Ischämie-typischen biliären Komplikationen (ITBL) die häufigste Komplikation in der Spenderleber (Abb. 20c). Stenosen im Bereich der Gallenwegsanastomose waren mit 5% die häufigste biliäre Komplikation im Anastomosenbereich (Abb. 20b).



**Abb. 20: A) Stenose der Gallengangsanastomose mit prästenotischer Dilatation bei LTX. B) Papillenstenose mit prästenotischer Dilatation bei LTX. C) Ausgeprägte ITBL mit weitgehender Destruktion und Stenosierung der extra- und intrahepatischen Gallenwege ausschließlich im Bereich der Spenderleber. Empfänger DHC unauffällig.**

Bei zwei Drittel (66%) der LTX-Patienten mit biliären Komplikationen konnte durch alleinige Endotherapie die Komplikation beseitigt bzw. der klinische Zustand stabilisiert werden. Stenosen, Insuffizienzen und Steine ließen sich meistens gut endoskopisch therapieren. ITBL-Patienten mit multiplen Stenosen konnten oft in einem guten Allgemeinzustand stabilisiert werden. 33% der Patienten mit biliären Komplikationen mußten entweder einer chirurgischen Revisionsoperation oder einer erneuten Lebertransplantation zugeführt werden. Somit ist ein endoskopischer Therapieversuch bei den meisten LTX-Patienten mit biliären Komplikationen indiziert und erfolgreich.

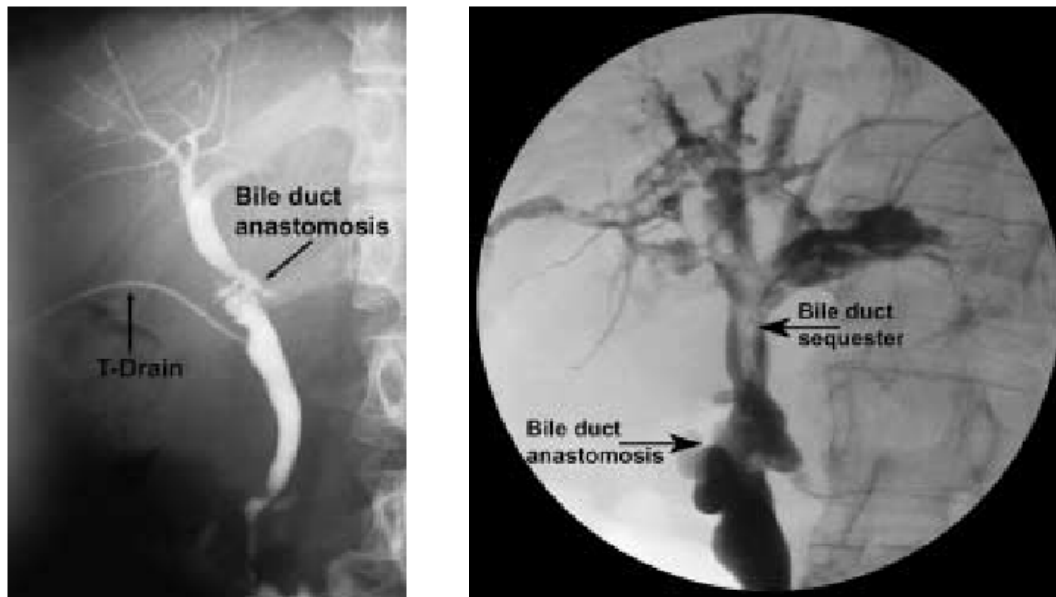
Tabelle 10: Im Zeitraum von 1988 bis 1994 traten bei 500 Lebertransplantationen insgesamt 58 Komplikationen (11,6%) biliäre Komplikationen auf, welche sich auf verschiedene Entitäten verteilten.

	Anzahl	(%)
<b>Komplikationen des Donor-Gallengangssystems:</b>	<b>15</b>	<b>26%</b>
- Ischämie-typische Biliäre Läsionen:	12	21%
- Hämobilie:	2	3%
- A. hepatica Thrombose:	1	2%
<b>Komplikationen der Gallenganganastomose:</b>	<b>5</b>	<b>9%</b>
- Anastomoseninsuffizienz:	1	2%
- Anastomosenstenose:	3	5%
- Kompression durch Zystikusstumpfcele:	1	2%
<b>Komplikationen des Empfänger-Gallengangssystems:</b>	<b>38</b>	<b>65%</b>
- Papillenstenose und Sphinkter Oddi-Dysfunktion:	20	34%
- Cholelithiasis (Steine, Mikrolithiasis, Sludge):	6	10%
- T-Drain-Leckage:	8	14%
- Stenose durch T-Drain-Drainage:	1	2%
- T-Drain-Abriß:	1	2%
- Distale pankreatogene Gallengangsstenose:	2	3%
<b>Biliäre Komplikationen insgesamt:</b>	<b>58</b>	<b>100%</b>

Mit 21% waren die Ischämie-typischen biliären Komplikationen (ITBL) die häufigste Komplikation in der Spenderleber. Diese Erkrankung ist in der Literatur zuvor auch als Ischämie-typische biliäre Komplikation, Ischämie-typische biliäre Strikturen und ischämische Cholangitis bezeichnet worden [26, 168]. Die ITBL manifestiert sich etwa 3 bis 6 Monate nach Lebertransplantation und führt zur Gallenwegsdestruktion und entzündlichen Gallengangsstenosen. Bei den meisten Patienten kommt es zu Läsionen der intra- und extrahepatischen Gallenwege, während es bei wenigen Patienten zu einer ausschließlichen Affektion der intra- oder extrahepatischen Gallenwege kommt [169].

Tabelle 11: Therapie der biliären Komplikationen nach Lebertransplantation.

	Anzahl	(%)
<b>Biliäre Komplikationen nur endoskopisch therapiert:</b>	<b>27</b>	<b>66%</b>
- Papillenstenose	10	24%
- Gallengangssteine und Sludge	5	12%
- Leckage aus T-Drain-Insertionsstelle	4	10%
- ITBL	4	10%
- Anastomosenstenose	2	5%
- T-Drain-Abriß	1	2%
- DHC-Kompression durch Zystikusstumpfzele	1	2%
<b>Biliäre Komplikationen chirurgisch therapiert:</b>	<b>14</b>	<b>34%</b>
- ITBL	6	17%
- Anastomosenstenose	2	5%
- Anastomoseninsuffizienz	1	2%
- A. hepatica-Thrombose	1	2%
- Leckage aus T-Drain-Insertionsstelle	1	2%
- Hämobilie	1	2%
- Reinfektion (HBV, HCV) + Papillenstenose	2	5%
<b>Biliäre Komplikationen insgesamt:</b>	<b>41</b>	<b>100%</b>

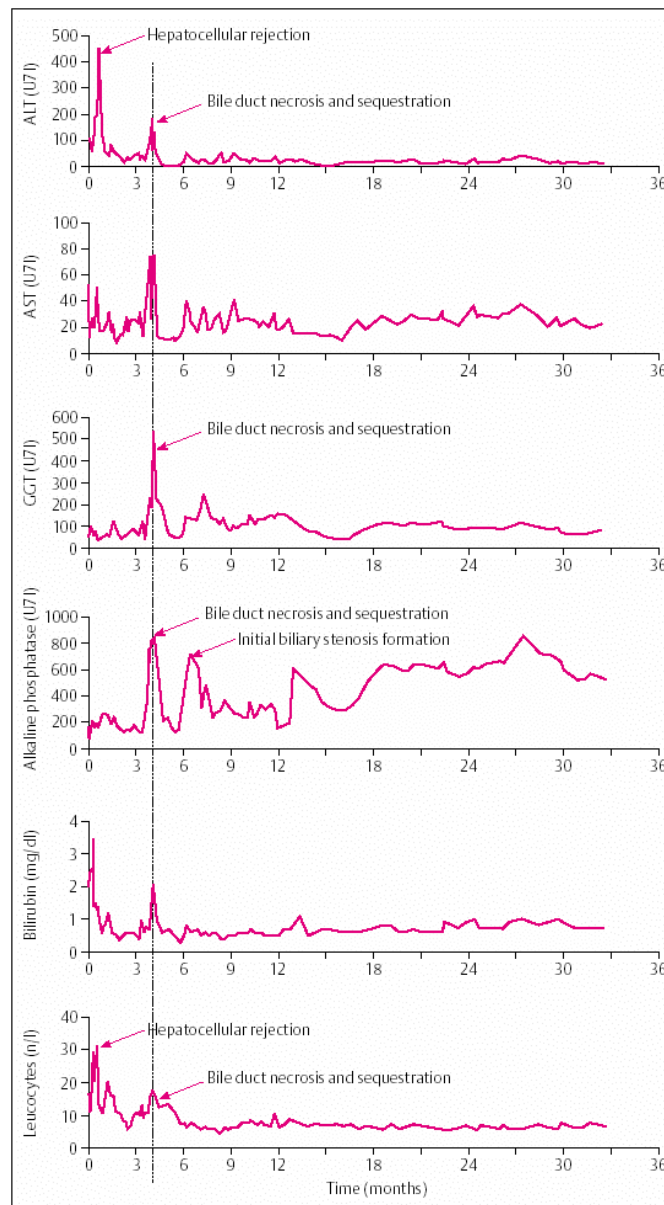


**Abb. 21: Links: Die Kontrastierung über den T-Drain 6 Wochen nach LTX zeigt ein unauffälliges intra- und extrahepatisches Gallenwegssystem. Rechts: 4 Monate nach LTX finden sich in der ERC ausgedehnte intraluminal Füllungsdefekte durch Sequester sowie ausgedehnte sekundäre Ektasien.**

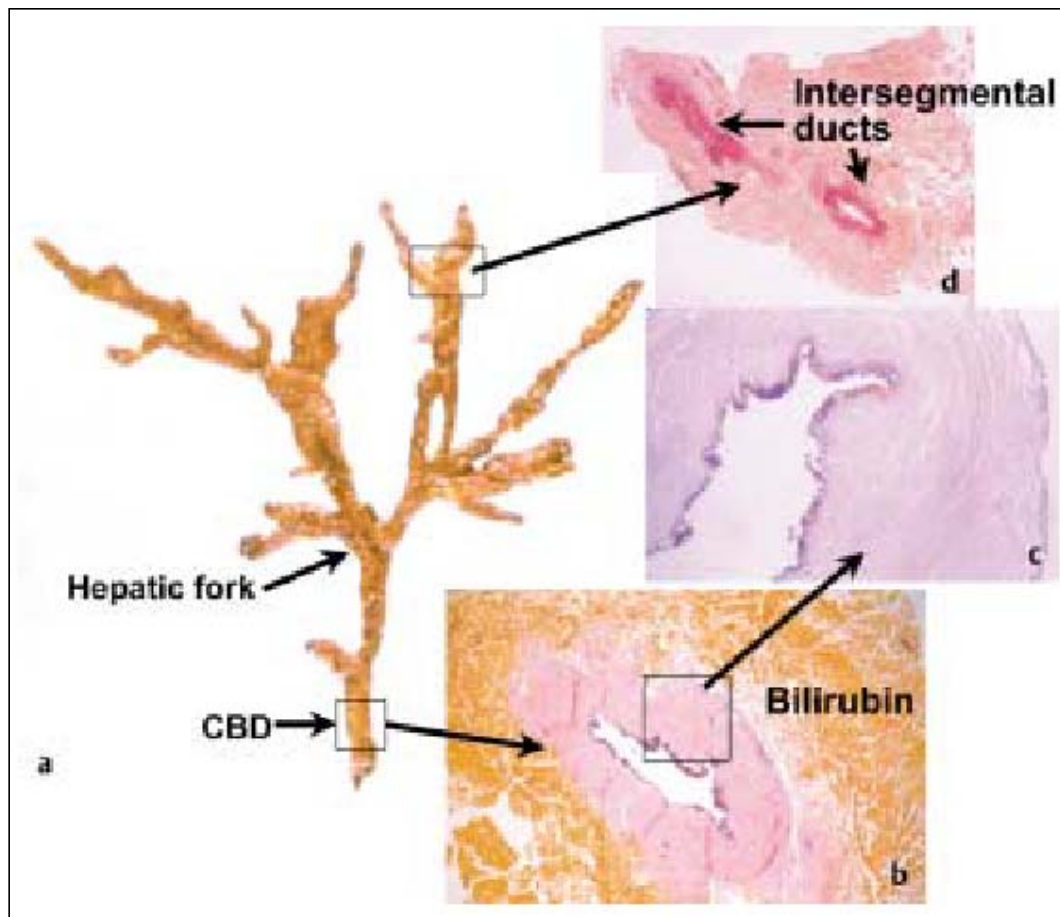
Die Ätiologie dieser Erkrankung ist bisher unbekannt. Einige Autoren stellten die Hypothese auf, dass immunologische Reaktionen zu Spasmen der arteriellen Lebergefäße und konsekutiv zu einer Schädigung der ausschließlich arteriell versorgten Gallengangsgefäße führen könnten [170]. Andere Autoren vermuteten als ätiologischen Faktor die kalte Ischämiezeit [168] und die ABO-Blutgruppenunverträglichkeit [171]. Einige Autoren stellten die Behauptung auf, daß die Manifestation einer ITBL eine sofortige erneute Lebertransplantation erforderlich mache. Als alternative Behandlungsverfahren wurden die partielle Leberresektion sowie die endoskopische Dilatationstherapie bei ITBL-Patienten durchgeführt [172, 173].

In einer Fallbeschreibung konnten wir den schweren klinischen Verlauf eines Patienten demonstrieren und den möglichen Erfolg einer endoskopischen Therapie illustrieren. Der Patient entwickelte nach Entfernung der Sequester multiple Stenosen, welche wiederholte Dilatationstherapien erforderten. Die endoskopische Therapie wurde zunächst 3-monatlich und später 6-monatlich durchgeführt. Durch die endoskopische Therapie konnte der Patient, welcher 1998 lebertransplantiert worden war, bis heute über nunmehr 6 Jahre in einem guten Allgemeinzustand stabilisiert und eine potentielle Leber-Retransplantation bis zum heutigen Tag vermieden werden.





**Abb. 22:** Innerhalb der ersten Woche nach LTX trat eine zelluläre Rejektion auf, welche zu einem starken Transaminaseanstieg geführt hatte. Unter Urbason-Stoßtherapie konnte die Rejektion wieder beseitigt und die Transaminasen weitgehend normalisiert werden. 4 Monate nach Transplantation manifestierte sich eine ITBL, welche durch starken Anstieg der Alkalischen Phosphatase und  $\gamma$ GT gekennzeichnet war.



**Abb. 23:** Das gesamte große Gallenwegssystem konnte durch Korbextraktion in einem Stück extrahiert werden (siehe Abb. 21). Der sequestrierte Gallenwegsbaum ist von gelber Galle umflossen und besteht nach in vivo Ersatz aller Gallengangsepithelien nur noch aus reinem Bindegewebe.

Wir untersuchten das Krankheitsbild der ITBL in einer retrospektiven Studie [173]. Im Beobachtungszeitraum von 1988 bis 1998 manifestierte sich bei 25 von 1.026 (2,4%) Patienten eine ITBL, welche in diesem Zeitraum einer Lebertransplantation erhalten hatten. Während eine Arbeitsgruppe eine vergleichbare ITBL-Inzidenz von 2% [174] beschrieb, fanden andere Autoren im Gegensatz dazu Inzidenzen von 13% [175] und 19% [26]. Das Alter unserer Patienten von durchschnittlich  $44 \pm 11$  Jahren ist annähernd identisch mit dem anderer Zentren [26]. Da auch weitere Parameter, die ursächlich bei der Entwicklung der ITBL diskutiert werden, wie die Art der Konservierungslösung oder die Konservierungszeit sich nicht unterschieden, blieb die Ursache der regionalen Unterschiede bisher unklar. Der Verdacht auf das Vorliegen einer ITBL ergibt sich in der Differentialdiagnose bei steigenden Cholestaseparametern innerhalb der ersten 6 Monate nach Transplantation (Abb. 22). Die Sicherung der Diagnose erfolgt nach Ausschluß anderer Ursachen wie Rejektion, Reinfektion des Transplantates und Verschluß der A. hepatica durch ERC.

Im Laufe des ersten Jahres nach Transplantation wurden 13 ITBL-Patienten endoskopisch therapiert. Dagegen konnte bei 12 Patienten aufgrund fehlender Erfolgsaussichten keine endoskopische Therapie durchgeführt werden. Eine Retransplantation konnte bei den endoskopisch behandelten Patienten im ersten Jahr zu 100%, im zweiten Jahr zu 69% und im dritten Jahr zu 50% vermieden

werden. Im Gegensatz dazu war bei ITBL-Patienten ohne endoskopische Therapie eine Retransplantation im ersten Jahr nur bei 67%, im zweiten Jahr bei 50% und im dritten Jahr bei 27% der Patienten nicht erforderlich. Somit konnte die endoskopische Therapie die ITBL-Patienten soweit stabilisieren, daß nach einem Jahr 33%, nach zwei Jahren 19% und nach drei Jahren 23% der Patienten von einer Retransplantation verschont blieben. Nur ein Patient verstarb in der Gruppe der endoskopisch unbehandelten Patienten aufgrund kardialer Komplikationen 4,5 Jahre nach Transplantation, bevor eine Retransplantation durchgeführt werden konnte. Es zeigte sich, daß die alkalische Phosphatase im Serum der geeignetste Parameter war, um den Behandlungserfolg zu erfassen. Bei den endoskopisch therapierten Patienten lag die alkalische Phosphatase in den ersten Wochen nach der Lebertransplantation mit durchschnittlichen Werten von  $142 \pm 86$  U/l überwiegend im Normbereich (60-100 U/l), stieg dann im Rahmen der ITBL-Manifestation zwischen dem 2 und 8 Monat auf maximal  $1.080 \pm 322$  U/l an und sank dann allmählich unter wiederholter endoskopischer Intervention um etwa 50% auf durchschnittlich  $424 \pm 238$  U/l ab.

Der Langzeiterfolg der endoskopischen Behandlung zeigte sich in einer geringeren Rate an Retransplantationen und einem Rückgang der Cholestasewerte. Bei 50% unserer endoskopisch therapierten ITBL-Patienten konnte eine Retransplantation über 3 Jahre hinweg vermieden werden, wohingegen nur 27% der nicht endoskopisch therapierten Patienten ohne Retransplantation 3 Jahre überleben konnten. Darüber hinaus war die endoskopische Therapie in der Lage, die Cholestasewerte und insbesondere die alkalische Phosphatase stark abzusenken.

Die rechtzeitige Diagnosestellung der ITBL eröffnet die Möglichkeit der frühzeitigen endoskopischen Therapie und verbessert deren Erfolgsaussichten. Sie vermeidet durch frühe Intervention zusätzliche Schäden an Gangsystem und Parenchym, wie sie durch sekundär entzündliche Vorgänge im Rahmen bakterieller Cholangitis als Folge der ITBL-Stenosen auftreten können. Gelingt es bei ITBL-Patienten, durch endoskopische Maßnahmen die Cholestase signifikant zu verbessern und damit den Gesundheitszustand zu stabilisieren, kann eine Retransplantation vermieden oder zumindest deren Zeitpunkt um Jahre hinausgezögert werden.

## 2.3 DNA-Zytometrie als Prognosefaktor für Patienten mit Cholangiokarzinom

### Eigene Literatur:

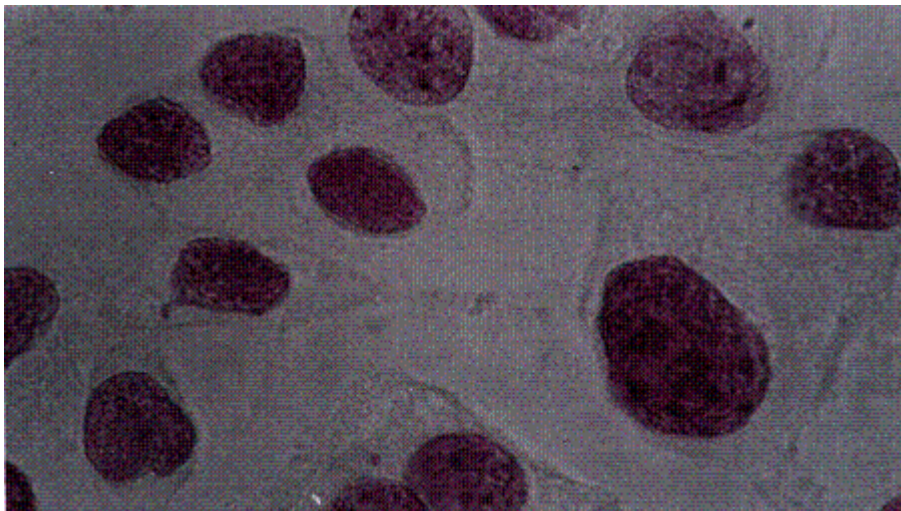
- **Abou-Rebyeh H**, Al-Abadi H, Jonas S, Rotter I, Bechstein WO, Neuhaus P. DNA analysis of cholangiocarcinoma cells: prognostic and clinical importance. *Cancer Prev. Dect.* 2002; 26(4): 1-7.
- **Abou-Rebyeh H**, Borgmann V, Nagel R, Al-Abadi H. DNA ploidy is a valuable predictor for prognosis of patients with resected renal cell carcinoma. *Cancer* 2001; 92(10): 2280-5.

Die chirurgische Resektion des Cholangiokarzinoms ist bisher der therapeutische Goldstandard und die einzige etablierte Möglichkeit, diese Tumorerkrankung zu heilen [176]. Trotz radikaler ausgedehnter Leberresektionen sind die postoperativen Ergebnisse allerdings ungünstig, so daß viele Patienten nicht von der Tumorsektion profitieren können. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt immer noch unter 20% [177, 178, 179]. Es gibt mehrere Ursachen dafür, dass das Tumorwachstum nach

Leberresektion weiter voranschreitet. Präoperativ nicht detektierbare Mikrometastasen, nicht-tumorfrem Resektionsränder sowie eine Tumorschleppung im Rahmen der präoperativen Diagnostik oder während der Operation [180] sind mögliche Ursachen für eine postoperative Tumorschreitung [181, 182].

Bisher werden als Prognosefaktoren für den postoperativen Verlauf nach Leberresektion von Klatskintumoren das Tumorstadium (T), die Tumordifferenzierung (G, Grading), der Metastasenstatus (M) und der Lymphknotenstatus (N) verwendet [183]. Diese Prognosefaktoren sind jedoch nur eingeschränkt hilfreich, da sie den postoperativen Verlauf nur ungenügend vorhersehen lassen.

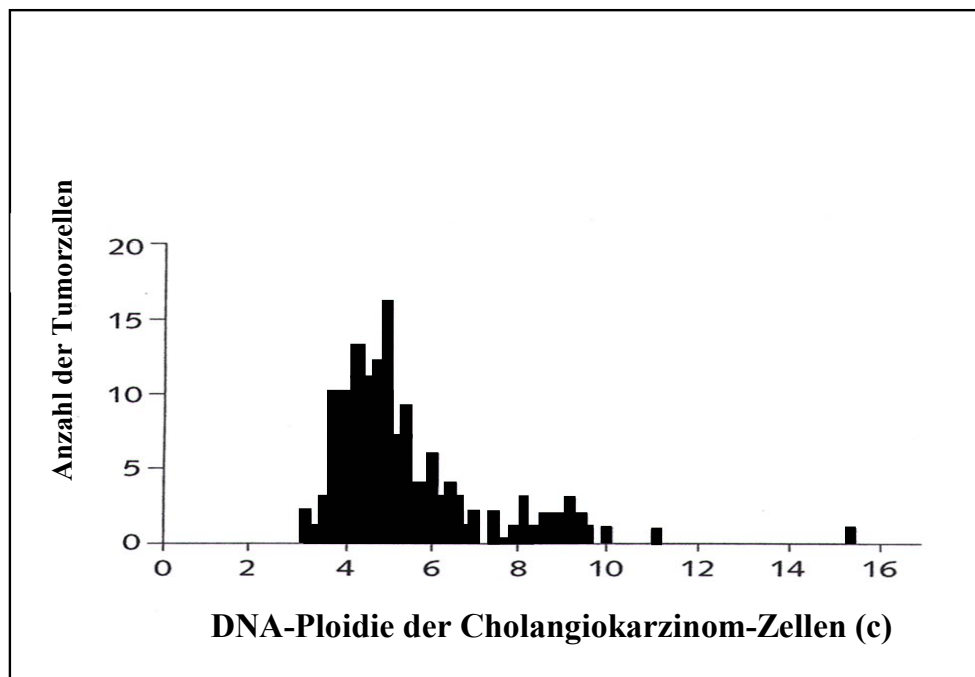
Die Bestimmung des DNA-Gehalts [184], welche die numerischen Chromosomenabberationen reflektiert, kann wertvolle Zusatzinformationen zur Zytologie ergeben [185, 186, 187, 188, 189]. Es konnte gezeigt werden, daß der Übergang von normalen Zellen zu Karzinomzellen mit Zunahme und Abnahme bestimmter Chromosomenfragmente assoziiert ist, welches zur Änderung der DNA-Menge und der DNA-Ploidie in den betroffenen Zellen führt [186, 190].



**Abb. 24: Cholangiokarzinom-Zellen: Einzelkerne eines Cholangioiakarzinoms wurden voneinander separiert, nach Feulgen gefärbt und mit einer hohen Auflösung (650x) zytometrisch analysiert.**

Die DNA-Ploidie wird bestimmt, indem nach Feulgen gefärbte Zellkerne photometrisch gemessen werden (Abb. 24). Als interner Standard wird der Chromosomengehalt von 30 normalen diploiden Zellen verwendet, welche sich in Gestalt von Leukozyten, Lymphozyten und Epithelzellen typischerweise in dem zytologischen Untersuchungsmaterial identifizieren lassen. Bei der zytometrischen Analyse werden circa 300 Einzelzellen untersucht. Nach Auszählung von etwa 300 Einzellzellen in einer Probe wird der Modalwert, also der häufigste Ploidiewert, in der Einheit (c) angegeben. Normalen diploiden Zellen mit einem 2-fachen Chromosomensatz wird die relative Wert 2 c zugeordnet. Bei Gallengangsepithelien, welche sich in der Mitose befinden, werden physiologischerweise auch tetraploide Chromosomensätze (4 c) gefunden.

Die gefundenen Ploidiewerte werden in ein DNA-Histogramm eingetragen (Abb. 25). Die y-Achse gibt die Anzahl der Einzelzellen an, welche den gleichen Ploidiewert aufweisen, welcher auf der x-Achse aufgetragen ist. Aus diesem DNA-Histogramm (Abb. 25) lässt sich dann der Modalwert einer Gewebeprobe ablesen. Tumore, deren Modalwert einen Chromosomengehalt von  $2,0\ c \pm 0,4\ c$  aufweist, werden als diploid betrachtet. Neoplasien mit einem Modalwert von  $4,0\ c \pm 0,4\ c$  werden als polyploid eingestuft. Alle übrigen Tumore werden als aneuploid klassifiziert und weisen typischerweise einen 5 c übersteigenden DNA-Gehalt auf.



**Abb. 25: DNA-Zytometrie von Cholangiokarzinom-Zellen:** Das Histogramm ist typisch für einen aneuploidne Tumor. Die DNA-Konzentration von 300 Einzelzellen eines Cholangiokarzinoms wurde gemessen und entsprechend deren DNA-Menge auf der Abszisse als DNA-Ploidie (c) aufgetragen. Der Modalwert lag bei 5,5 c, welcher bei 17 Einzelzellen gefunden.

Die Einzelzellen werden zunächst aufgrund zytologischer Kriterien in normale Zellen und Karzinomzellen unterschieden. Anschließend erfolgt dann DNA-zytometrisch die Einordnung der Karzinomzellen in die Ploidie-Klassen diploid, polyploid und aneuploid. Karzinomzellen können entweder diploide Chromosomensätze oder aber auch einen polyploiden oder aneuploiden Chromosomengehalt aufweisen.

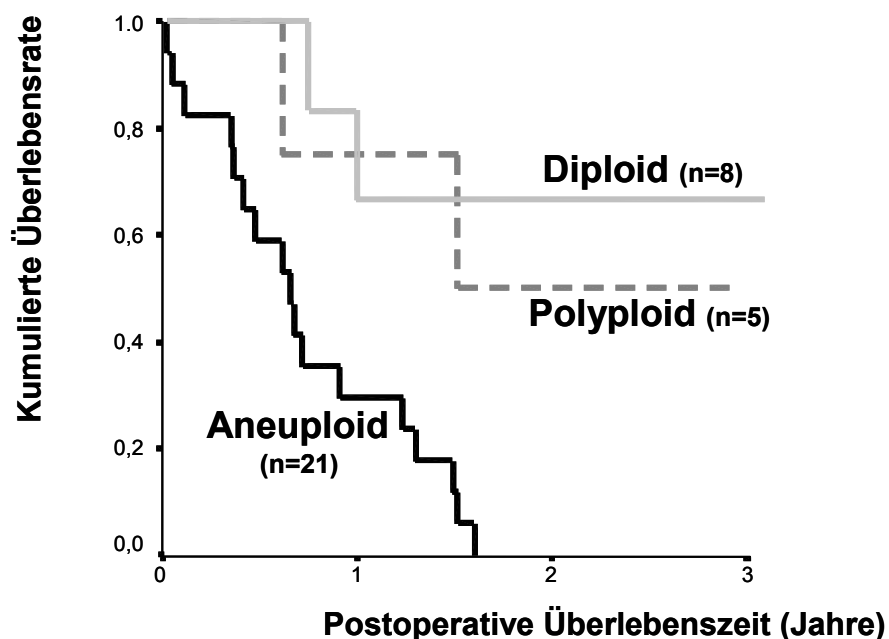
Wir führten an unserer Klinik eine prospektive Studie durch, um den Stellenwert der DNA-Ploidie als Prognosefaktor für Patienten nach Leberresektion wegen eines Cholangiokarzinoms zu bestimmen.

Im Zeitraum von 1996 und 1997 wurden insgesamt 34 Patienten eingeschlossen [191]. Der Prognosefaktor Tumorstadium gruppierte 3% (1/34) in das Stadium pT1, 18% (6/34) in das Tumorstadium pT2, 56% (19/34) in das Stadium pT3 und 23% (8/34) in das Stadium pT4. Alle Patienten mit pT4-Tumoren (n = 8) und 84% (16/19) mit pT3-Tumoren verstarben innerhalb von 19

Monaten. Im Gegensatz dazu konnte 1 Patient mit dem Tumorstadium pT1 und 67% der Patienten im Stadium pT2 (n = 6) für mehr als 3 Jahre Überleben.

Die Zuordnung des Lymphknotenstatus ergab, dass 23% (8/34) der Patienten ein Stadium pN0 präsentierten und 62% (21/34) ein Stadium pN1 sowie weitere 15% (5/34) ein Stadium pN2. 50% (3/6) der Patienten mit Lymphknotenmetastasen verstarben innerhalb von 2 Jahren.

Die präoperativen und intraoperativen Befunde zeigten, dass bei 68% (23/34) der Patienten keine sichtbaren Metastasen (pM0) zum Operationszeitpunkt vorlagen. Dagegen wurde bei den übrigen 32% (n = 11) der Patienten Metastasen (pM1) gefunden. 70% der Patienten ohne Fernmetastasierung (pM0) verstarben innerhalb von 2 Jahren.



**Abb. 26: Die Überlebenszeit von 34 Patienten nach Leberresektion wegen Cholangiokarzinom. 79% (27/34) der Patienten verstarben innerhalb von 2 Jahren.**

Die Untersuchung der Resektionsränder ergab, dass eine vollständige bzw. kurative Resektion (R0-Resektion) bei 53% (18/34) der Patienten gelang. Dagegen fanden sich nur mikroskopisch sichtbare Tumorreste im Resektionsrand (R1-Resektion) bei 6% (2/34) und auch makroskopisch erkennbare Tumorreste im Resektionsrand (R2-Resektion) bei 41% (14/34) der Patienten. Alle Patienten mit R2-Resektion (n = 14) und 1 von 2 Patienten mit R1-Resektion verstarben innerhalb von 2 Jahren. Trotz kurativer Resektion (R0-Resektion) verstarben 67% (18/34) dieser Patienten ebenfalls innerhalb von 2 Jahren an einem Tumorrezidiv.

Die DNA-Analyse ergab, dass bei 23% (8/34) der Patienten ein diploider Tumor vorlag, bei 15% (5/34) ein polyploider Tumor und bei weiteren 62% (21/34) der Patienten ein aneuploider Tumor gefunden wurde (Abb. 26). Diploidie wurde in allen Tumorstadium gefunden und zwar sowohl bei kleinen pT1-Tumoren (n = 1), bei mittelgroßen pT2-Tumoren (n = 3) und auch bei großen pT3-Tumoren (n = 4). Die meisten Patienten (6 von 8), welche ein diploides Cholangiokarzinom aufwiesen, überlebten 3

Jahre rezidivfrei und waren offensichtlich durch die Operation mit großer Wahrscheinlichkeit geheilt worden. Im Kontrast dazu verstarben alle 17 Patienten, welche einen aneuploiden Tumor aufwiesen, innerhalb von 18 Monaten, selbst wenn sie eine R0-Resektion erhalten hatten.

Die multivariate Analyse konnte nachweisen, dass ausschließlich die DNA-Ploidie ein signifikanter Prognosefaktor für das postoperative Überleben von Patienten mit Cholangiokarzinom war ( $p = 0,012$ ) war. Auf der anderen Seite waren weder das Tumorstadium pT ( $p = 0,073$ ), noch die Tumordifferenzierung pG ( $p = 0,154$ ), der Resektionsstatus R ( $p = 0,209$ ), der Metastasenstatus M ( $p = 0,060$ ), der Lymphknotenstatus ( $p = 0,209$ ), das Alter ( $p = 0,113$ ) bzw. das Geschlecht ( $p = 0,849$ ) ein signifikanter Prognosefaktor.

Nur 21% der Patienten, welche wegen eines Cholangiokarzinoms leberteilreseziert worden waren, überlebten mehr als 3 Jahre (Abb. 27). Der beste Prognosefaktor für die Vorhersage einer schlechten Prognose nach Leberteilresektion war die Aneuploidie, da alle 17 Patienten, welche einen aneuploiden Tumor aufwiesen, innerhalb von 18 Monaten verstarben [191].

Die bisherige Prozedur der präoperativen Diagnostik erlaubt bisher keine zuverlässige Einschätzung der postoperativen Überlebenswahrscheinlichkeit bzw. kann nicht ausreichend zwischen Patienten mit guter und solchen mit schlechter Prognose diskriminieren [192]. Obwohl eine kurative R0-Resektion eines Cholangiokarzinoms die Überlebenschancen gegenüber Patienten mit palliativer Therapie erhöht, versterben dennoch mehr als 60%-70% der Patienten nach kurativer R0-Resektion innerhalb von 5 Jahren [178, 193]. Auch in unserer Studie verstarben 21% der resezierten Patienten innerhalb von 3 Jahren [191]. Der prädikative Vorhersagewert der etablierten Prognosefaktoren wie dem Tumorstadium (pT), dem Lymphknotenstatus (pG), dem Metastasierungsstatus (pM), der Tumordifferenzierung (pG) und dem Resektionserfolg (R) ist geringer, als allgemein angenommen wird. Dadurch kann keine angemessene Stratifizierung der Patienten für verschiedene Therapieregime erfolgen.

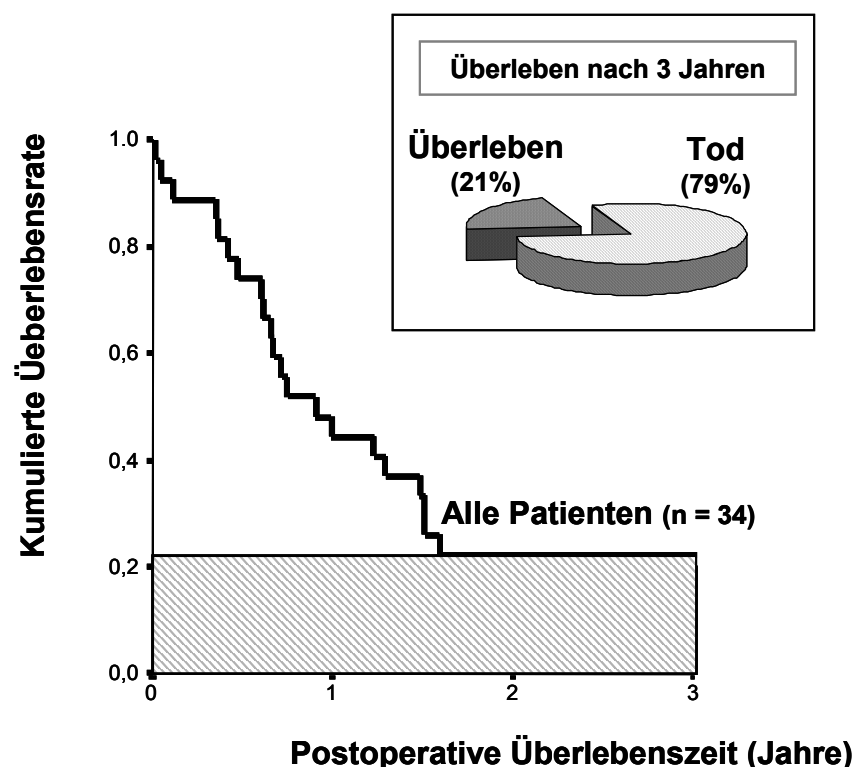
In unserer Studie war die Diploidie von Cholangiokarzinomen der beste positive Prognosefaktor für ein postoperatives Überleben. Auf der anderen Seite war Aneuploidie der beste negative Prognosefaktor, der eine ungünstige postoperative Prognose am zuverlässigsten vorhersagen konnte. 75% (6 von 8) unserer Studienpatienten, welche diploide Cholangiokarzinome aufwiesen, überlebten mehr als 3 Jahre. Im Gegensatz dazu verstarben alle unsere Studienpatienten ( $n = 21$ ), welche ein aneuploides Cholangiokarzinom aufgewiesen hatten, innerhalb von 18 Monaten (Abb. 26). Auch andere Autoren fanden, daß Patienten mit diploiden Tumoren bessere Überlebenschancen aufwiesen [194]. Die palliative Behandlung wird primär bei Patienten begonnen, welche zum Diagnosezeitpunkt ein inoperables Cholangiokarzinom aufweisen. Da der Verschlußikterus das dominante Symptom darstellt, zielt die Palliation auf Beseitigung der Obstruktion und Sicherung eines ausreichenden Galleabflusses ab, welches durch eine transpapilläre oder perkutane Drainagetherapie erreicht werden kann. Durch eine effiziente endoskopische Palliation kann das Überleben von Patienten mit inkurablen Klatskintumoren deutlich verbessert und 1-Jahres-Überlebensraten von 53% erreicht werden [59, 195]. In unserer Studie wiesen die meisten resezierten Patienten (63%) aneuploide



Cholangiokarzinome auf. Trotz R0-Resektion verstarben alle Patienten innerhalb von 18 Monaten an einem Tumorrezidiv, so daß für aneuploide Tumoren die 1-Jahres-Überlebensrate bei 30% und somit unterhalb der Überlebensrate unter endoskopischer Palliation lag. Offensichtlich metastasieren aneuploide Cholangiokarzinome sehr früh, so dass bei Diagnosestellung bereits Mikrometastasen vorliegen, welche durch die bisherige Diagnostik noch nicht erfasst werden können.

Aufgrund der zum Diagnosezeitpunkt nicht-detektierten Mikrometastasen kommt es dann trotz kompletter R0-Resektion des Primarius zur Tumorprogredienz. Es wurde beschrieben, daß eine adjuvante Radiotherapie bei diesen Patienten möglicherweise lebensverlängernd wirken kann [196]. Dabei traten jedoch häufig radiogene Gallengangsstenose auf. Daher sollte die adjuvante Radiotherapie für Patienten mit aneuploidem Cholangiokarzinom reserviert werden, da diese Patientengruppe ein stark erhöhtes Risiko für die erneute Tumormanifestation aufweist.

Die Ergebnisse unserer Studie legen nahe, dass Patienten mit diploiden und polyploiden Cholangiokarzinomen von einer aggressiven chirurgischen Resektionstherapie erheblich profitieren und eine sehr günstige postoperative Prognose aufweisen. Patienten mit aneuploidem Cholangiokarzinom scheinen hingegen kaum von einer chirurgischen Resektionstherapie zu profitieren oder benötigen eine aggressivere neoadjuvante bzw. adjuvante Therapie. Die DNA-Ploidie erwies sich als zuverlässiger Prognosefaktor und sollte daher in die präoperative Diagnostik bei Patienten mit Cholangiokarzinom einbezogen werden.



**Abb. 27:** Die Überlebenszeit von 34 Patienten nach Leberresektion wegen Cholangiokarzinom. 79% (27/34) der Patienten verstarben innerhalb von 2 Jahren.



### 3 Diskussion und Zusammenfassung

#### 3.1 Diagnostik bei perihilärem Cholangiokarzinom

Patienten mit einem Gallenwegskarzinom präsentieren sich zumeist mit neu aufgetretenem Verschlusikterus. Die Abgrenzung eines Verschlusikterus gegenüber einem nicht-obstruktiven Ikterus gelingt meistens durch Anamnese, Labor und Abdomen-Sonographie. Bei Patienten mit Verschlusikterus bereitet die Abgrenzung von malignen gegenüber benignen Gallengangsstenosen diagnostische Probleme.

Ist aufgrund des sonographischen Bildes ein Hepatikusgabeltumor wahrscheinlich, kann als nächster Schritt die Durchführung einer MRT mit MRCP folgen. Zeigt sich hier ein chirurgisch inkurabler Klatskintumor, ermöglicht diese Untersuchung die Planung einer palliativen Stenttherapie [59]. Als diagnostischer Goldstandard für Klatskintumore gilt zur Zeit die ERC aufgrund ihres großen Auflösungsvermögens und ihrer Bildschärfe und der damit verbundenen hohen Sensitivität und Spezifität [127, 128]. Daher sollte die ERC bei bestehendem Verdacht auf einen perihilären Tumor und nicht eindeutiger Diagnosesicherung durch die MRCP durchgeführt werden. Zusätzlich bietet eine ERC die Möglichkeit der zytologischen oder histologischen Diagnosesicherung. Die transpapilläre Biopsiegewinnung weist eine Sensitivität für das Vorliegen einer malignen Stenose von ca. 80% auf [197, 198]. Bei einer Spezifität von fast 100% sowohl für die Gallengangszytologie als auch Histologie erscheint eine Kombination beider Methoden am günstigsten [199]. Bei Inoperabilität kann mit der diagnostischen ERC zugleich die Galleableitung durch Endoprothesen sichergestellt werden.

Sowohl die Cholangioskopie als auch der intraduktale Ultraschall können als ergänzende Verfahren bei der Unterscheidung benigner gegenüber maligner Stenosen sowie der duktaalen Ausbreitung von zusätzlichem Nutzen sein. Schnittbildgebende Untersuchungsmethoden (Sonographie, CT, MRT) sind zum Staging des Lymphknoten- und Metastasenstatus sowie der Bestimmung der lokalen Ausdehnung erforderlich. Außerdem können diese Methoden dabei helfen, andere Differentialdiagnosen auszuschließen [200, 201, 202].

Die genauere und für die Operationsindikation wichtige Lokalisationsdiagnostik der Tumorstenose geschieht durch die ERC oder bei zentralen Tumoren durch Kombination mit der PTC [197]. Spezifische Vorteile der MRCP-Diagnostik hingegen sind die fehlende Invasivität sowie die Untersuchbarkeit von Patienten, welche nicht durch ERC untersucht werden können [133]. Zu dieser Gruppe gehören einige gastrektomierte Patienten mit einer Billroth II-Gastro-Jejunostomie und die meisten mit einer Roux-Y-Gastro-Jejunostomie versorgten Patienten sowie jene mit einer unpassierbaren Magen- oder Duodenalstenose. Des Weiteren kann die MRC nicht drainierte Gangabschnitte darstellen, welche durch die ERC nicht kontrastierbar sind. In diesen Fällen stellt die MRC eine gute Alternative zu der perkutan-transhepatischen Cholangiographie (PTC) dar.

Patienten mit PSC leiden an einer chronisch fibrosierenden Entzündung der Gallenwege. Zusätzlich besteht bei diesen Patienten eine Prädisposition zur Entwicklung eines Cholangiokarzinoms. Durch

Dilatation der extrahepatischen Gallengangsstenosen können betroffene PSC-Patienten für lange Zeit stabilisiert werden (19, 23). Durch zusätzliche Entnahme von Gallengangsproben mittels Aspiration und Bürstenzytologie während der ERC kann auch ein zytologisches Monitoring durchgeführt werden, um frühzeitig den Übergang zu einer dysplastischen und karzinomatösen Entwicklung zu erfassen. Eine frühere Erkennung von Cholangiokarzinomen bei PSC-Patienten eröffnet bessere Erfolgsaussichten für eine kurative Leberresektion oder frühzeitige Lebertransplantation.

Bei manchen Patienten, welche an einem Klatskintumor erkranken, liegt eine Gastro-Jejunostomie vor, welches die endoskopische Erreichbarkeit der Majorpapille erschwert. In der Literatur wird für Gastro-jejunostomierte Patienten die endoskopische Erreichbarkeit der Majorpapille mit 55% bis 88% angegeben [122, 123] welches unseren Ergebnissen von 86% entspricht. Aufgrund dieser Resultate empfehlen wir bei gastrektomierten Patienten, welche einer Gallenwegsdiagnostik bedürfen, zunächst einen ERCP-Versuch zu unternehmen [124, 125]. Dieses Vorgehen ist bei den meisten Patienten mit Billroth-II-Gastro-Jejunostomie und bei einigen Patienten mit Roux-Y-Gastro-Jejunostomie erfolgreich.

Die chirurgische Resektion des Cholangiokarzinoms ist bisher der therapeutische Goldstandard und die einzige etablierte Möglichkeit, diese Tumorerkrankung zu heilen [176]. Trotz radikaler und ausgedehnter Leberresektionen sind die postoperativen Ergebnisse ungünstig, so dass viele Patienten nicht von der Tumoresektion profitieren können. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt immer noch unter 20% [177, 178, 179]. Es gibt mehrere Ursachen dafür, dass das Tumorstadium nach Leberresektion weiter voranschreitet. Präoperativ nicht detektierbare Mikrometastasen, nicht-tumorfremde Resektionsränder sowie eine Tumorsextension im Rahmen der präoperativen Diagnostik oder während der Operation [180] sind mögliche Ursachen für eine postoperative Tumorsextension [181, 182].

Bisher werden als Prognosefaktoren für den postoperativen Verlauf nach Leberresektion von Klatskintumoren das Tumorstadium (T), die Tumordifferenzierung (G, Grading), der Metastasenstatus (M) und der Lymphknotenstatus (N) verwendet [183]. Diese Prognosefaktoren sind jedoch nur eingeschränkt hilfreich, da sie den postoperativen Verlauf nur ungenügend prognostizieren können.

Die DNA-zytometrische Bestimmung des DNA-Gehalts [184], welche die numerischen Chromosomenabberationen nachweisen kann, kann wertvolle Zusatzinformationen zur Zytologie ergeben [185, 186, 187, 188, 189]. Es konnte gezeigt werden, dass der Übergang von normalen Zellen zu Karzinomzellen mit Zunahme und Abnahme bestimmter Chromosomenfragmente assoziiert ist, welches zur Änderung der DNA-Menge und der DNA-Ploidie in den betroffenen Zellen führt [186, 190]. In unserer Studie war die Diploidie von Cholangiokarzinomen der beste positive Prognosefaktor für ein postoperatives Überleben. Auf der anderen Seite war die Aneuploidie der beste negative Prognosefaktor, der eine ungünstige postoperative Prognose am zuverlässigsten vorhersagen konnte. 75% (6 von 8) unserer Studienpatienten, welche diploide Cholangiokarzinome aufwiesen, überlebten mehr als 3 Jahre. Im Gegensatz dazu verstarben alle unsere Studienpatienten (n = 21), welche ein aneuploides Cholangiokarzinom aufgewiesen hatten, innerhalb von 18 Monaten. Auch andere Autoren fanden, dass Patienten mit diploiden Tumoren bessere Überlebenschancen aufwiesen [194].

Offensichtlich metastasieren aneuploide Cholangiokarzinome sehr früh, so dass bei Diagnosestellung bereits häufig Mikrometastasen vorliegen, welche durch die bisherige Diagnostik noch nicht erfasst werden können. Aufgrund der zum Diagnosezeitpunkt nicht-detektierten Mikrometastasen kommt es dann trotz kompletter R0-Resektion des Primarius zur Tumorprogredienz und einem letalen klinischen Verlauf. Die Ergebnisse unserer Studie legen nahe, dass Patienten mit diploiden und polyploiden Cholangiokarzinomen von einer aggressiven chirurgischen Resektionstherapie erheblich profitieren und eine sehr günstige postoperative Prognose aufweisen. Patienten mit aneuploidem Cholangiokarzinom scheinen hingegen kaum von einer chirurgischen Resektionstherapie zu profitieren. Diese Patientengruppe benötigt möglicherweise eine aggressive neoadjuvante bzw. adjuvante Therapie. Die DNA-Ploidie erwies sich als bester Prognosefaktor und sollte daher in die präoperative Diagnostik bei Patienten mit Cholangiokarzinom einbezogen werden.

### **3.2 Therapie bei perihilärem Cholangiokarzinom**

Zum Diagnosezeitpunkt sind die meisten Klatskintumore nicht mehr kurativ resektabel [5, 6]. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt trotz Leberresektion, welche in kurativer Absicht durchgeführt wurde, immer noch unter 20% [177, 178, 179]. Daher liegt bei den meisten Patienten mit neu diagnostiziertem perihilärem Cholangiokarzinom ein inoperabler Zustand vor, so dass eine palliative Therapie gewählt werden muß. Der maligne Verschlúßikterus führt zur Cholestase und intrahepatischer Gallengangsdilatation. Wird die Cholestase nicht behandelt, kommt es zu einem progredienten Leberversagen. Ziel endoskopischer Therapieverfahren ist es daher, die gezielte Galleableitung mit dem Erhalt von ausreichend funktionstüchtigem Parenchym zu erreichen [134, 135].

Die MRCP ist bei vielen Patienten in der Lage, die Diagnose eines Klatskintumors zu sichern, wie von uns und [131] anderen Autoren [130, 152, 153] gezeigt werden konnten. In einer prospektiven Studie konnten wir zeigen, dass die Komplikationsrate der post-ERC-Cholangitis bei Patienten mit Klatskin auf 6% gesenkt werden konnte, wenn nach MRCP-gestützter Bestimmung des Drainageziels nur ein Leberlappen kontrastiert und anschließend durch unilaterale Stenteinlage drainiert wurde [59]. Dadurch konnte die frühe Morbidität und Mortalität deutlich reduziert werden. Im Vergleich zu einer 30-Tage Mortalität nach initialer ERC bei Klatskinpatienten von 43%, welche von anderen Autoren berichtet wurde [157], konnte die 30-Tage Mortalität in unserer Studie auf 6% gesenkt werden. Auch die mediane Überlebenszeit war im Vergleich zu publizierten 6 Monaten [155] in unserer Studie auf 11 Monate verlängert. Wir empfehlen daher eine palliative Stenttherapie unilateral durchzuführen und dafür das Hepatikussystem als Drainageziel auszuwählen, welches das größte funktionsfähige Galleabflußgebiet umfaßt.

Obwohl ein Verschlúßikterus mit oder ohne Cholangitis durch eine Stentimplantation zunächst erfolgreich behandelt werden kann, wird die Drainage in den meisten Fällen nach einiger Zeit insuffizient. Die Dysfunktion ist auf eine bakterielle Besiedlung, Sludge, Tumorokklusion oder Dislokation des Stents zurückzuführen. Tendenziell sind dicklumigere Stents bis zu einem Durchmesser von 10 French länger funktionstüchtig. Bei Stentdurchmessern von über 10-French steigen jedoch die technischen Schwierigkeiten ohne weitere signifikante Funktionsverbesserung an. Kunststoffstents aus Polyethylen oder Teflon sind gleichwertig. Metallstents haben im Vergleich zu

Plastikstents eine verlängerte Offenheitsrate von etwa 4 bis 6 Monaten. Polyurethan-beschichtete Metallstents konnten die Offenheitsrate bei Klatskintumoren im Vergleich zu unbeschichteten Stents nicht verbessern [161]. Trotz höherer Offenheitsraten kommt es auch bei Metallstents durch Tumoreinbruch, -überwuchs oder Stentdislokation ebenfalls zur Dysfunktion. Eine Stentokklusion kann behoben werden, indem zusätzliche Kunststoff- oder Metallstents implantiert oder eine Laserbehandlung oder Ballondilatation durchgeführt werden [203]. Im Vergleich dazu können Plastikstents relativ einfach komplett entfernt und ausgetauscht werden. Außerdem sind Metallstents etwa 20-fach teurer als Plastikstents. Somit sprechen der geringeren Kosten und die geringere Komplikationsrate nach Stentverschluß für die Einlage von Plastikstents. Die Offenheitsrate von Stents konnte weder durch Antibiotika noch durch Ursodesoxycholsäure verlängert werden [162], so dass wir auf deren Anwendung in unserem Patientengut verzichteten.

Die perkutane Drainagetherapie mittels PTCD zur externen Galleableitung oder mittels perkutan-transhepatischer cholangio-enteraler Drainagen (Yamakawa-Drainagen) ist eine wertvolle Alternative zur transpapillären Drainagetherapie, wenn diese infolge Gastrektomie oder bei vollständigem Gallengangsverschluß nicht möglich ist. Insbesondere die perkutan-transhepatischen cholangio-enterale Drainage nach Yamakawa ist hier aufgrund ihrer physiologischen Galleableitung, der Option zur perkutan-enteralen Ernährung und der leichten Erreichbarkeit zur Pflege von besonderer Bedeutung.

Auch bei gastrektomierten Patienten mit einem Klatskintumor ergibt sich die Notwendigkeit der Sphinkterotomie vor Durchführung der Stenttherapie. Die endoskopische Sphinkterotomie in gastrektomierten Patienten wurde auf verschiedene Art und Weise versucht. Wir entwickelten ein S-förmiges Sphinkterotom, welches über ein Seitblickgerät in die Majorpapille eingeführt werden kann. Aufgrund der besonderen Konstruktion des Sphinkterotoms wird die umgekehrte Position des Endoskops vor der Papille ausgeglichen, so daß wieder der Schnitt in Richtung des Papillendachs ausgeführt werden kann. Einige Autoren hatten empfohlen, wegen fehlender optischer Kontrollierbarkeit keine Sphinkterotomie bei gastrektomierten Patienten durchzuführen [121, 147]. In Übereinstimmung mit anderen Autorengruppen sprechen unsere günstigen Ergebnisse jedoch dafür, dass auch bei gastrektomierten Patienten die Majorpapille erfolgreich und unter optischer Kontrolle durch das S-förmige Papillotom eröffnet werden kann [124].

Bei einigen Patienten mit perihilärem Tumor liegt zusätzlich eine Cholangiolithiasis vor. Diese Situation erfordert häufig die endoskopische Steinextraktion. Bei extrem harten Steinen kommt es gelegentlich zu einem Abriß des Traktionsseils am Handgriff. Da der Korb den intraduktalen Stein dann noch umschließt kann es passieren, dass eine chirurgische Operation erforderlich wird, um den Lithotriptor-Korb wieder aus dem Gallenwegssystem zu entfernen [150]. Um diese Komplikation endoskopisch zu lösen, verwenden wir für die initiale mechanische Lithotripsie einen Lithotriptor-Korb in Kombination mit einer Metallhülse von 80 cm Länge. Wenn das Traktionsseil reißt, kann eine kürzere Metallhülse von 70 cm benutzt werden, so dass das Traktionsseil am abgerissenen Ende erneut um den Handgriff gewickelt und die Lithotripsie fortgesetzt werden kann. Durch Verwendung von noch kürzeren Metallhülsen von 60 und 50 cm Länge können auch nachfolgende Drahtseilabrisse

des Lithotriptors kompensiert werden. Wir fanden in unserem Patientengut eine Häufigkeit der Drahtseilabrisse von 5% [148], welches auch von anderen Autoren beschrieben wurde [151]. Bisher konnte durch Nutzung der unterschiedlich langen Metallhülse bei allen Patienten, welche in unserer Klinik seit 1994 lithotripiert wurden, das Problem des Drahtseilabrisses kompensiert und die begonnene Lithotripsie erfolgreich beendet werden. Daher empfehlen wir, die initiale mechanische Lithotripsie mit einer Metallhülse von 80 cm Länge zu beginnen und die kürzeren Metallhülsen in Reserve vorrätig zu halten [204].

Die photodynamische Therapie (PDT) ist zurzeit ein Verfahren, dessen Wirksamkeit noch untersucht wird. Diese Methode basiert auf der Photoaktivierung eines Photosensitizers, welcher sich nach intravenöser Applikation selektiv im Tumorgewebe anreichert. Die Photoaktivierung erfolgt über eine per ERC oder PTC im Gallengang platzierte Sonde. Die Aktivierung des Photosensibilisators im Tumorgewebe führt zur selektiven Zerstörung von Tumorzellen [80]. In einer randomisierten Studie konnte die Überlebenszeit von Patienten mit palliativer Stenttherapie durch zusätzliche Anwendung der photodynamischen Therapie verlängert werden [83]. In einer histologischen Untersuchung fanden sich bis zu einer Eindringtiefe von 4 mm nur Tumornekrosen, während in den äußeren Schichten der Gallenwand in einer Tiefe von 5 bis 8 mm die Tumorzellen noch vital waren [82]. Die bisherigen Ergebnisse basieren auf kleinen Fallzahlen. Daher sind weitere Studien erforderlich, um den Nutzen für die breite Anwendung belegen zu können.

Der derzeitige Goldstandard zur kurativen Therapie des perihilären Cholangiokarzinoms ist die Leberresektion. Nach Leberresektion wurden bei 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebenszeiten von 68%, 30% und 11% gefunden [115]. Seit kurzem wird der Nutzen einer Lebertransplantation für selektierte Patienten mit nicht resezierbarem Cholangiokarzinom untersucht. In den letzten Jahren wurden weltweit bereits mehrere hundert Patienten wegen eines Cholangiokarzinoms lebertransplantiert. Die 5-Jahres-Überlebenszeit konnte bei dieser Patientengruppe durch die Transplantation von 0% auf etwa 30% verbessert werden [96, 97, 98]. Durch neoadjuvante Bestrahlungs- und Chemotherapie gelang es in einer Studie mit kleiner Fallzahl, die Erfolgsrate weiter zu verbessern [99].

Den Erfolgen der Lebertransplantation stehen allerdings auch spezifische Nebenwirkungen der Bestrahlungstherapie, der Chemotherapie, der Immunsuppression und anderer Transplantations-induzierter Komplikationen gegenüber. Biliäre Komplikationen nach Lebertransplantation stellen immer noch ein ernsthaftes Problem da, welches häufig weitere chirurgische Operationen erfordert [164, 165, 166, 167]. Biliäre Komplikationen können aufgrund ihrer Lokalisation entweder im Empfänger-Gallengang oder Spender-Gallengangssystem oder der Gallengangsanastomose Schäden verursachen. Im Empfängersystem fanden wir zumeist Papillenstenosen (34), deren Auftreten vermutlich durch die komplette Denervation der Papille infolge der Gallengangsdurchtrennung begünstigt wurde. Mit 21% waren die Ischämie-typischen biliären Komplikationen (ITBL) die häufigste Komplikation in der Spenderleber unserer Patienten. Bei zwei Drittel (66%) der LTX-Patienten mit biliären Komplikationen konnten durch alleinige endoskopische Therapie die Folgen der Komplikation beseitigt und der klinische Zustand stabilisiert werden. Stenosen, Insuffizienzen und Steine ließen sich oft vollständig beseitigen. Auch ITBL-Patienten mit multiplen hochgradigen Stenosen konnten oft in

einem guten Allgemeinzustand stabilisiert werden [169, 205]. Somit ist ein endoskopischer Therapieversuch bei den meisten LTX-Patienten mit biliären Komplikationen indiziert und erfolgreich.

Mit 21% waren die Ischämie-typischen biliären Komplikationen (ITBL) die häufigste Komplikation in der Spenderleber. In einem Beobachtungszeitraum von 10 Jahren entwickelten 2,4% von 1.026 Patienten, bei denen in unserer Klinik eine Lebertransplantation durchgeführt wurde, eine ITBL [173]. Während eine Arbeitsgruppe eine vergleichbare ITBL-Inzidenz von 2% [174] beschrieb, fanden andere im Gegensatz dazu Inzidenzen von 13% [175] und 19% [26]. Das Alter unserer Patienten von durchschnittlich  $44 \pm 11$  Jahren ist annähernd identisch mit dem anderer Zentren [26]. Da alle untersuchten Parameter einschließlich der Konservierungslösung oder der Konservierungszeit keinen Risikofaktor für die ITBL-Entwicklung darstellen, bleibt die Ursache der regionalen Unterschiede bisher unklar. Der Langzeiterfolg der endoskopischen Behandlung von ITBL-Patienten zeigte sich in einer geringeren Rate an Retransplantationen und einem Rückgang der Cholestasewerte. Bei 50% unserer endoskopisch therapierten ITBL-Patienten konnte eine Retransplantation über 3 Jahre hinweg vermieden werden, wohingegen nur 27% der nicht endoskopisch therapierten Patienten ohne Retransplantation 3 Jahre überleben konnten. Darüber hinaus war die endoskopische Therapie in der Lage, die Cholestasewerte und insbesondere die alkalische Phosphatase stark zu senken.

Die rechtzeitige Diagnosestellung der ITBL eröffnet die Möglichkeit frühzeitiger endoskopischer Therapie und verbessert deren Aussichten. Sie vermeidet durch frühe Intervention zusätzliche Schäden an Gangsystem und Parenchym, wie sie durch sekundär entzündliche Vorgänge im Rahmen bakterieller Cholangitis als Folge der ITBL-Stenosen auftreten können. Gelingt es bei ITBL-Patienten, durch endoskopische Maßnahmen die Cholestase signifikant zu verbessern und damit den Gesundheitszustand zu stabilisieren, kann eine Retransplantation vermieden oder zumindest deren Zeitpunkt um Jahre hinausgezögert werden.

#### 4 Literaturverzeichnis relevanter eigener Originalarbeiten

- **Abou-Rebyeh** H, Veltzke-Schlieker W, Radke C, Steinmüller T, Wiedenmann B, Hintze RE. Complete bile duct sequestration after liver transplantation caused by ischemic type biliary lesions. *Endoscopy* 2003; 35(7): 616-20.
- **Abou-Rebyeh** H, Al-Abadi H, Jonas S, Rotter I, Bechstein WO, Neuhaus P. DNA analysis of cholangiocarcinoma cells: prognostic and clinical importance. *Cancer Prev. Dect.* 2002; 26(4): 1-7.
- **Abou-Rebyeh** H, Borgmann V, Nagel R, Al-Abadi H. DNA ploidy is a valuable predictor for prognosis of patients with resected renal cell carcinoma. *Cancer* 2001; 92(10): 2280-5.
- **Abou-Rebyeh** H, Adler A, Veltzke-Schlieker W, Wiedenmann B, Hintze RE. Unilateral stenting in Klatskin tumor (Letter). *Gastrointest. Endosc.* 2001; 54(1): 46.
- Hintze RE, **Abou-Rebyeh** H, Adler A, Veltzke-Schlieker W, Felix R, Wiedenmann B. MRCP-guided unilateral endoscopic stenting of Klatskin tumors avoids post-ERC cholangitis and prolongs survival. *Gastrointest. Endosc.* 2001; 53(1): 40-6.
- Hintze RE, **Abou-Rebyeh** H, Veltzke-Schlieker W, Adler A, Wiedenmann B. Endoskopische Therapiemöglichkeiten der PSC. In: Dignass A, Stein J Hrsg. *Chronisch entzündliche Darmerkrankungen*. Springer Verlag, 2001, 161-170.
- Hintze RE, **Abou-Rebyeh** H, Adler A, Veltzke W, Langrehr J, Wiedenmann B, Neuhaus P. Endoscopic therapy of ischemia-type biliary lesions in patients following orthotopic liver transplantation. *Z. Gastroenterol.* 1999 Jan; 37(1): 13-20.
- Adler A, **Abou-Rebyeh** H, Veltzke W, Wiedenmann B, Hintze RE. Diagnostik und endoskopische Therapie beim zentralen Gallengangskarzinom. *Onkologe*, 1999; 5(6): 490-498.
- Hintze RE, Veltzke W, Adler A, **Abou-Rebyeh** H. Endoscopic sphincterotomy using an S-shaped sphincterotome in patients with a Billroth II or Roux-en-Y gastrojejunostomy. *Endoscopy* 1997; 29(2): 74-78.
- Hintze RE, Adler A, Veltzke W, **Abou-Rebyeh** H. Endoscopic access to the papilla of Vater for ERCP in patients after gastrojejunostomy with Billroth II or Roux-en-Y anastomosis. *Endoscopy* 1997; 29(2): 69-73.
- Hintze RE, Adler A, Veltzke W, **Abou-Rebyeh** H, Felix R, Neuhaus P. Endoscopic management of biliary complications after orthotopic liver transplantation. *Hepato-Gastroenterology* 1997; 44: 258-262.
- Hintze RE, Adler A, Veltzke W, **Abou-Rebyeh** H, Hammerstingl R, Vogl T. Clinical significance of magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) compared to endoscopic retrograde cholangio-pancreatography (ERCP). *Endoscopy* 1997, 29: 182-187.
- Hintze RE, Adler A, Veltzke W, Ramani NV, **Abou-Rebyeh** H. Management of traction wire fracture complicating mechanical basket lithotripsy. *Endoscopy* 1997, 29: 883-885.
- Hintze RE, **Abou-Rebyeh** H, Adler A, Veltzke W, Hammerstingl R, Vogl T, Felix R. Bedeutung der Magnetresonanz-Pankreatikographie (MRP) für die Diagnostik des Pankreasgangsystems. *Endoskopie heute* 1997; 4: 345-52.

- Hintze RE, **Abou-Rebyeh** H, Adler A, Veltzke W, Hammerstingl R, Vogl T, Felix R. Bedeutung der Magnetresonanz-Cholangiographie (MRC) für die Diagnostik des Gallenwegsystems. Endoskopie heute 1997; 4: 353-360.



## 5 Literaturverzeichnis gesamt

- [1] Suriawinata, A. A. und Thung, S. N. (2002): Malignant liver tumors, Clin Liver Dis 6 [2], Seite 527-54, ix. URL:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=12122869>
- [2] Renshaw, K (1922): Malignant neoplasms of extrahepatic biliary ducts., Ann. Surg. 76, Seite 205-221.
- [3] Klatskin, G. (1965): Adenocarcinoma of the Hepatic Duct at Its Bifurcation within the Porta Hepatis. An Unusual Tumor with Distinctive Clinical and Pathological Features, Am J Med 38, Seite 241-56. URL:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=14256720>
- [4] Beckurts, K. T.; Holscher, A. H.; Bauer, T. H. und Siewert, J. R. (1997): [Malignant tumors of the hepatic bifurcation--results of surgical therapy and prognostic factors], Chirurg 68 [4], Seite 378-84. URL:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=9206632>
- [5] Bismuth, H. (1982): Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver, World J Surg 6 [1], Seite 3-9. URL:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=7090393>
- [6] Jonas, S.; Bechstein, W. O.; Kling, N. und Neuhaus, P. (1997): [Extent of resection in surgical therapy of central bile duct carcinomas], Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd 114, Seite 1075-7. URL:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=9574337>
- [7] Neuhaus, P. und Blumhardt, G. (1994): Extended bile duct resection--a new oncological approach to the treatment of central bile duct carcinomas? Description of method and early results, Langenbecks Arch Chir 379 [2], Seite 123-8. URL:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=8196428>
- [8] Sobin, LH und Wittekind, C. (2002): UICC: TNM classification of malignant tumors 6th edn., Wiley-Liss, New York.

- [9] Tannapfel, A. und Wittekind, C. (2001): [Anatomy and pathology of intrahepatic and extrahepatic bile duct tumors], Pathologe 22 [2], Seite 114-23. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=11321727](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11321727)
- [10] Colombari, R. und Tsui, W. M. (1995): Biliary tumors of the liver, Semin Liver Dis 15 [4], Seite 402-13. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=8578323](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8578323)
- [11] Tannapfel, A. und Wittekind, C. (2004): Gallenblasen- und Gallengangskarzinom. Biologie und Pathologie., Internist (Berl) 45 [1], Seite 33-41. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=14735242](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14735242)
- [12] Caca, K.; Feisthammel, J.; Klee, K.; Tannapfel, A.; Witzigmann, H.; Wittekind, C.; Mossner, J. und Berr, F. (2002): Inactivation of the INK4a/ARF locus and p53 in sporadic extrahepatic bile duct cancers and bile tract cancer cell lines, Int J Cancer 97 [4], Seite 481-8. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=11802210](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11802210)
- [13] Davis, R. I.; Sloan, J. M.; Hood, J. M. und Maxwell, P. (1988): Carcinoma of the extrahepatic biliary tract: a clinicopathological and immunohistochemical study, Histopathology 12 [6], Seite 623-31. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=3417244](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=3417244)
- [14] Jarnagin, W. R. (2000): Cholangiocarcinoma of the extrahepatic bile ducts, Semin Surg Oncol 19 [2], Seite 156-76. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=11126380](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11126380)
- [15] Harder, J. und Blum, H. E. (2002): [Cholangiocarcinoma], Schweiz Rundsch Med Prax 91 [34], Seite 1352-6. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=12233266](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12233266)
- [16] Nagorney, D. M.; Donohue, J. H.; Farnell, M. B.; Schleck, C. D. und Ilstrup, D. M. (1993): Outcomes after curative resections of cholangiocarcinoma, Arch Surg 128 [8], Seite 871-7; discussion 877-9. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=8393652](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8393652)

- [17] Nakeeb, A.; Pitt, H. A.; Sohn, T. A.; Coleman, J.; Abrams, R. A.; Piantadosi, S.; Hruban, R. H.; Lillemoe, K. D.; Yeo, C. J. und Cameron, J. L. (1996): Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors, *Ann Surg* 224 [4], Seite 463-73; discussion 473-5. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=8857851](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8857851)
- [18] Chijiwa, K.; Ohtani, K.; Noshiro, H.; Yamasaki, T.; Shimizu, S.; Yamaguchi, K. und Tanaka, M. (2002): Cholangiocellular carcinoma depending on the kind of intrahepatic calculi in patients with hepatolithiasis, *Hepatogastroenterology* 49 [43], Seite 96-9. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=11941992](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11941992)
- [19] Falchuk, K. R.; Lesser, P. B.; Galdabini, J. J. und Isselbacher, K. J. (1976): Cholangiocarcinoma as related to chronic intrahepatic cholangitis and hepatolithiasis. Case report and review of the literature, *Am J Gastroenterol* 66 [1], Seite 57-61. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=184709](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=184709)
- [20] Kim, Y. T.; Byun, J. S.; Kim, J.; Jang, Y. H.; Lee, W. J.; Ryu, J. K.; Kim, S. W.; Yoon, Y. B. und Kim, C. Y. (2003): Factors predicting concurrent cholangiocarcinomas associated with hepatolithiasis, *Hepatogastroenterology* 50 [49], Seite 8-12. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=12629979](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12629979)
- [21] Shoda, J.; Tanaka, N. und Osuga, T. (2003): Hepatolithiasis--epidemiology and pathogenesis update, *Front Biosci* 8, Seite e398-409. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=12700089](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12700089)
- [22] Wiesner, R. H.; Porayko, M. K.; Hay, J. E.; LaRusso, N. F.; Steers, J. L.; Krom, R. A. und Dickson, E. R. (1996): Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: impact of risk factors on outcome, *Liver Transpl Surg* 2 [5 Suppl 1], Seite 99-108. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=9346709](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9346709)
- [23] Broome, U.; Olsson, R.; Loof, L.; Bodemar, G.; Hultcrantz, R.; Danielsson, A.; Prytz, H.; Sandberg-Gertzen, H.; Wallerstedt, S. und Lindberg, G. (1996): Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis, *Gut* 38 [4], Seite 610-5. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=8707097](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8707097)

- [24] Verbeek, P. C.; van Leeuwen, D. J.; de Wit, L. T.; Reeders, J. W.; Smits, N. J.; Bosma, A.; Huibregtse, K. und van der Heyde, M. N. (1992): Benign fibrosing disease at the hepatic confluence mimicking Klatskin tumors, *Surgery* 112 [5], Seite 866-71. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=1332203>
- [25] Knollmann, F. D.; Adler, A.; Maurer, J.; Grunewald, T.; Hintze, R. E.; Schedel, H. und Veltzke, W. (1995): [Comparative imaging of HIV associated diseases of the hepatobiliary system in computerized tomography and cholangiography], *Aktuelle Radiol* 5 [4], Seite 216-21. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=7548245>
- [26] Sanchez-Urdazpal, L.; Gores, G. J.; Ward, E. M.; Maus, T. P.; Buckel, E. G.; Steers, J. L.; Wiesner, R. H. und Krom, R. A. (1993): Diagnostic features and clinical outcome of ischemic-type biliary complications after liver transplantation, *Hepatology* 17 [4], Seite 605-9. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=8477965>
- [27] May, G. R.; Bender, C. E.; LaRusso, N. F. und Wiesner, R. H. (1985): Nonoperative dilatation of dominant strictures in primary sclerosing cholangitis, *AJR Am J Roentgenol* 145 [5], Seite 1061-4. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=3876737>
- [28] Beuers, U.; Spengler, U.; Kruis, W.; Aydemir, U.; Wiebecke, B.; Heldwein, W.; Weinzierl, M.; Pape, G. R.; Sauerbruch, T. und Paumgartner, G. (1992): Ursodeoxycholic acid for treatment of primary sclerosing cholangitis: a placebo-controlled trial, *Hepatology* 16 [3], Seite 707-14. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=1505913>
- [29] Stiehl, A.; Walker, S.; Stiehl, L.; Rudolph, G.; Hofmann, W. J. und Theilmann, L. (1994): Effect of ursodeoxycholic acid on liver and bile duct disease in primary sclerosing cholangitis. A 3-year pilot study with a placebo-controlled study period, *J Hepatol* 20 [1], Seite 57-64. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=8201224>
- [30] Johnson, G. K.; Geenen, J. E.; Venu, R. P.; Schmalz, M. J. und Hogan, W. J. (1991): Endoscopic treatment of biliary tract strictures in sclerosing cholangitis: a larger series and recommendations for treatment, *Gastrointest Endosc* 37 [1], Seite 38-43. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=2004682>

- [31] LaRusso, N. F.; Wiesner, R. H.; Ludwig, J. und MacCarty, R. L. (1984): Current concepts. Primary sclerosing cholangitis, N Engl J Med 310 [14], Seite 899-903. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=6366557>
- [32] Ismail, T.; Angrisani, L.; Powell, J. E.; Hubscher, S.; Buckels, J.; Neuberger, J.; Elias, E. und McMaster, P. (1991): Primary sclerosing cholangitis: surgical options, prognostic variables and outcome, Br J Surg 78 [5], Seite 564-7. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=2059807>
- [33] Mueller, P. R.; vanSonnenberg, E.; Ferrucci, J. T., Jr.; Weyman, P. J.; Butch, R. J.; Malt, R. A. und Burhenne, H. J. (1986): Biliary stricture dilatation: multicenter review of clinical management in 73 patients, Radiology 160 [1], Seite 17-22. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=3715030>
- [34] Skolkin, M. D.; Alspaugh, J. P.; Casarella, W. J.; Chuang, V. P. und Galambos, J. T. (1989): Sclerosing cholangitis: palliation with percutaneous cholangioplasty, Radiology 170 [1 Pt 1], Seite 199-206. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=2462261>
- [35] Cotton, P. B. und Nickl, N. (1991): Endoscopic and radiologic approaches to therapy in primary sclerosing cholangitis, Semin Liver Dis 11 [1], Seite 40-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=2047888>
- [36] Grijm, R.; Huibregtse, K.; Bartelsman, J.; Mathus-Vliegen, E. M.; Dekker, W. und Tytgat, G. N. (1986): Therapeutic investigations in primary sclerosing cholangitis, Dig Dis Sci 31 [8], Seite 792-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=3731972>
- [37] Gaing, A. A.; Geders, J. M.; Cohen, S. A. und Siegel, J. H. (1993): Endoscopic management of primary sclerosing cholangitis: review, and report of an open series, Am J Gastroenterol 88 [12], Seite 2000-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=8249963>
- [38] Lee, J. G.; Schutz, S. M.; England, R. E.; Leung, J. W. und Cotton, P. B. (1995): Endoscopic therapy of sclerosing cholangitis, Hepatology 21 [3], Seite 661-7. URL:

- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=7875664](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7875664)
- [39] Ponsioen, C. Y.; Lam, K.; van Milligen de Wit, A. W.; Huibregtse, K. und Tytgat, G. N. (1999): Four years experience with short term stenting in primary sclerosing cholangitis, *Am J Gastroenterol* 94 [9], Seite 2403-7. URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=10483999](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10483999)
- [40] van Milligen de Wit, A. W.; van Bracht, J.; Rauws, E. A.; Jones, E. A.; Tytgat, G. N. und Huibregtse, K. (1996): Endoscopic stent therapy for dominant extrahepatic bile duct strictures in primary sclerosing cholangitis, *Gastrointest Endosc* 44 [3], Seite 293-9. URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=8885349](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8885349)
- [41] Wagner, S.; Gebel, M.; Meier, P.; Trautwein, C.; Bleck, J.; Nashan, B. und Manns, M. P. (1996): Endoscopic management of biliary tract strictures in primary sclerosing cholangitis, *Endoscopy* 28 [7], Seite 546-51. URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=8911801](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8911801)
- [42] Wiesner, R. H. (2001): Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: timing, outcome, impact of inflammatory bowel disease and recurrence of disease, *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 15 [4], Seite 667-80. URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=11492975](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11492975)
- [43] Hintze, R.E.; Abou-Rebyeh, H.; Veltzke-Schlieker, W.; Adler, A und Wiedenmann, B. (2001): Endoskopische Therapiemöglichkeiten der PSC., Dignass, A. und Stein, J., *Chronisch entzündliche Darmerkrankungen* Seite 161-170, Springer, Berlin.
- [44] Siqueira, E.; Schoen, R. E.; Silverman, W.; Martin, J.; Rabinovitz, M.; Weissfeld, J. L.; Abu-Elmagd, K.; Madariaga, J. R.; Slivka, A. und Martini, J. (2002): Detecting cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis, *Gastrointest Endosc* 56 [1], Seite 40-7. URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=12085033](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12085033)
- [45] Patel, A. H.; Harnois, D. M.; Klee, G. G.; LaRusso, N. F. und Gores, G. J. (2000): The utility of CA 19-9 in the diagnoses of cholangiocarcinoma in patients without primary sclerosing cholangitis, *Am J Gastroenterol* 95 [1], Seite 204-7. URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=10638584](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10638584)

- [46] Wetter, L. A.; Ring, E. J.; Pellegrini, C. A. und Way, L. W. (1991): Differential diagnosis of sclerosing cholangiocarcinomas of the common hepatic duct (Klatskin tumors), *Am J Surg* 161 [1], Seite 57-62; discussion 62-3. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=1846276>
- [47] Singh, V.; Bhasin, S.; Nain, C. K.; Gupta, S. K.; Singh, G. und Bose, S. M. (2003): Brush cytology in malignant biliary obstruction, *Indian J Pathol Microbiol* 46 [2], Seite 197-200. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=15022908>
- [48] Kim, H. J.; Kim, M. H.; Lee, S. K.; Yoo, K. S.; Seo, D. W. und Min, Y. I. (2000): Tumor vessel: a valuable cholangioscopic clue of malignant biliary stricture, *Gastrointest Endosc* 52 [5], Seite 635-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=11060188>
- [49] Bloom, C. M.; Langer, B. und Wilson, S. R. (1999): Role of US in the detection, characterization, and staging of cholangiocarcinoma, *Radiographics* 19 [5], Seite 1199-218. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=10489176>
- [50] Hann, L. E.; Greatrex, K. V.; Bach, A. M.; Fong, Y. und Blumgart, L. H. (1997): Cholangiocarcinoma at the hepatic hilus: sonographic findings, *AJR Am J Roentgenol* 168 [4], Seite 985-9. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=9124155>
- [51] Hann, L. E.; Getrajdman, G. I.; Brown, K. T.; Bach, A. M.; Teitcher, J. B.; Fong, Y. und Blumgart, L. H. (1996): Hepatic lobar atrophy: association with ipsilateral portal vein obstruction, *AJR Am J Roentgenol* 167 [4], Seite 1017-21. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=8819404>
- [52] Valls, C.; Guma, A.; Puig, I.; Sanchez, A.; Andia, E.; Serrano, T. und Figueras, J. (2000): Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma: CT evaluation, *Abdom Imaging* 25 [5], Seite 490-6. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=10931983>
- [53] Tillich, M.; Mischinger, H. J.; Preisegger, K. H.; Rabl, H. und Szolar, D. H. (1998): Multiphasic helical CT in diagnosis and staging of hilar cholangiocarcinoma, *AJR Am J Roentgenol* 171

- [3], Seite 651-8. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=9725291](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9725291)
- [54] Dooms, G. C.; Kerlan, R. K., Jr.; Hricak, H.; Wall, S. D. und Margulis, A. R. (1986): Cholangiocarcinoma: imaging by MR, *Radiology* 159 [1], Seite 89-94. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=3006122](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=3006122)
- [55] Motohara, T.; Semelka, R. C. und Bader, T. R. (2003): MR cholangiopancreatography, *Radiol Clin North Am* 41 [1], Seite 89-96. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=12630687](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12630687)
- [56] Courbiere, M.; Pilleul, F.; Henry, L.; Ponchon, T.; Touzet, S. und Valette, P. J. (2003): Value of magnetic resonance cholangiography in benign and malignant biliary stenosis: comparative study with direct cholangiography, *J Comput Assist Tomogr* 27 [3], Seite 315-20. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=12794592](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12794592)
- [57] Adamek, H. E.; Albert, J.; Weitz, M.; Breer, H.; Schilling, D. und Riemann, J. F. (1998): A prospective evaluation of magnetic resonance cholangiopancreatography in patients with suspected bile duct obstruction, *Gut* 43 [5], Seite 680-3. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=9824351](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9824351)
- [58] Yeh, T. S.; Jan, Y. Y.; Tseng, J. H.; Chiu, C. T.; Chen, T. C.; Hwang, T. L. und Chen, M. F. (2000): Malignant perihilar biliary obstruction: magnetic resonance cholangiopancreatographic findings, *Am J Gastroenterol* 95 [2], Seite 432-40. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=10685746](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10685746)
- [59] Hintze, R. E.; Abou-Rebyeh, H.; Adler, A.; Veltzke-Schlieker, W.; Felix, R. und Wiedenmann, B. (2001): Magnetic resonance cholangiopancreatography-guided unilateral endoscopic stent placement for Klatskin tumors, *Gastrointest Endosc* 53 [1], Seite 40-6. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=11154487](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11154487)
- [60] Rosch, T.; Meining, A.; Fruhmorgen, S.; Zillinger, C.; Schusdziarra, V.; Hellerhoff, K.; Classen, M. und Helmberger, H. (2002): A prospective comparison of the diagnostic accuracy of ERCP, MRCP, CT, and EUS in biliary strictures, *Gastrointest Endosc* 55 [7], Seite 870-6. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=12024143](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12024143)



- [61] Tamada, K.; Tomiyama, T.; Ichiyama, M.; Oohashi, A.; Wada, S.; Nishizono, T.; Tano, S.; Aizawa, T.; Ido, K. und Kimura, K. (1998): Influence of biliary drainage catheter on bile duct wall thickness as measured by intraductal ultrasonography, *Gastrointest Endosc* 47 [1], Seite 28-32. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=9468420>
- [62] Tamada, K.; Tomiyama, T.; Oohashi, A.; Aizawa, T.; Nishizono, T.; Wada, S.; Tano, S.; Miyata, T.; Satoh, Y.; Ido, K. und Kimura, K. (1999): Bile duct wall thickness measured by intraductal US in patients who have not undergone previous biliary drainage, *Gastrointest Endosc* 49 [2], Seite 199-203. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=9925698>
- [63] Vazquez-Sequeiros, E.; Baron, T. H.; Clain, J. E.; Gostout, C. J.; Norton, I. D.; Petersen, B. T.; Levy, M. J.; Jondal, M. L. und Wiersema, M. J. (2002): Evaluation of indeterminate bile duct strictures by intraductal US, *Gastrointest Endosc* 56 [3], Seite 372-9. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=12196775>
- [64] Tamada, K.; Ueno, N.; Tomiyama, T.; Oohashi, A.; Wada, S.; Nishizono, T.; Tano, S.; Aizawa, T.; Ido, K. und Kimura, K. (1998): Characterization of biliary strictures using intraductal ultrasonography: comparison with percutaneous cholangioscopic biopsy, *Gastrointest Endosc* 47 [5], Seite 341-9. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=9609424>
- [65] Domagk, D.; Poremba, C.; Dietl, K. H.; Senninger, N.; Heinecke, A.; Domschke, W. und Menzel, J. (2002): Endoscopic transpapillary biopsies and intraductal ultrasonography in the diagnostics of bile duct strictures: a prospective study, *Gut* 51 [2], Seite 240-4. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=12117887>
- [66] Tamada, K.; Ido, K.; Ueno, N.; Ichiyama, M.; Tomiyama, T.; Nishizono, T.; Wada, S.; Noda, T.; Tano, S.; Aizawa, T. und et al. (1995): Assessment of hepatic artery invasion by bile duct cancer using intraductal ultrasonography, *Endoscopy* 27 [8], Seite 579-83. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=8608750>
- [67] Tamada, K.; Ido, K.; Ueno, N.; Ichiyama, M.; Tomiyama, T.; Nishizono, T.; Wada, S.; Noda, T.; Tano, S.; Aizawa, T. und et al. (1995): Assessment of portal vein invasion by bile duct cancer using intraductal ultrasonography, *Endoscopy* 27 [8], Seite 573-8. URL:

- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=8608749](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8608749)
- [68] Tamada, K.; Ueno, N.; Ichiyama, M.; Tomiyama, T.; Nishizono, T.; Wada, S.; Oohashi, A.; Tano, S.; Aizawa, T.; Ido, K. und Kimura, K. (1996): Assessment of pancreatic parenchymal invasion by bile duct cancer using intraductal ultrasonography, *Endoscopy* 28 [6], Seite 492-6. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=8886635](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8886635)
- [69] Tamada, K.; Nagai, H.; Yasuda, Y.; Tomiyama, T.; Ohashi, A.; Wada, S.; Kanai, N.; Satoh, Y.; Ido, K. und Sugano, K. (2001): Transpapillary intraductal US prior to biliary drainage in the assessment of longitudinal spread of extrahepatic bile duct carcinoma, *Gastrointest Endosc* 53 [3], Seite 300-7. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=11231387](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11231387)
- [70] Menzel, J.; Poremba, C.; Dietl, K. H. und Domschke, W. (2000): Preoperative diagnosis of bile duct strictures--comparison of intraductal ultrasonography with conventional endosonography, *Scand J Gastroenterol* 35 [1], Seite 77-82. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=10672839](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10672839)
- [71] Menzel, J. und Domschke, W. (2000): Gastrointestinal miniprobe sonography: the current status, *Am J Gastroenterol* 95 [3], Seite 605-16. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=10710047](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10710047)
- [72] Fritscher-Ravens, A.; Broering, D. C.; Sriram, P. V.; Topalidis, T.; Jaeckle, S.; Thonke, F. und Soehendra, N. (2000): EUS-guided fine-needle aspiration cytodiagnosis of hilar cholangiocarcinoma: a case series, *Gastrointest Endosc* 52 [4], Seite 534-40. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=11023576](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11023576)
- [73] Reske, S. N.; Grillenberger, K. G.; Glatting, G.; Port, M.; Hildebrandt, M.; Gansauge, F. und Beger, H. G. (1997): Overexpression of glucose transporter 1 and increased FDG uptake in pancreatic carcinoma, *J Nucl Med* 38 [9], Seite 1344-8. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=9293784](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9293784)
- [74] Kluge, R.; Schmidt, F.; Caca, K.; Barthel, H.; Hesse, S.; Georgi, P.; Seese, A.; Huster, D. und Berr, F. (2001): Positron emission tomography with [(18)F]fluoro-2-deoxy-D-glucose for diagnosis and staging of bile duct cancer, *Hepatology* 33 [5], Seite 1029-35. URL:

- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=11343227](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11343227)
- [75] Miraldi, F.; Vesselle, H.; Faulhaber, P. F.; Adler, L. P. und Leisure, G. P. (1998): Elimination of artifactual accumulation of FDG in PET imaging of colorectal cancer, Clin Nucl Med 23 [1], Seite 3-7. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=9442955](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9442955)
- [76] Soehendra, N. und Reynders-Frederix, V. (1979): [Palliative biliary duct drainage. A new method for endoscopic introduction of a new drain], Dtsch Med Wochenschr 104 [6], Seite 206-7. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=84736](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=84736)
- [77] Belghiti, J.; Hiramatsu, K.; Benoist, S.; Massault, P.; Sauvanet, A. und Farges, O. (2000): Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection, J Am Coll Surg 191 [1], Seite 38-46. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=10898182](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10898182)
- [78] Speer, A. G.; Cotton, P. B.; Russell, R. C.; Mason, R. R.; Hatfield, A. R.; Leung, J. W.; MacRae, K. D.; Houghton, J. und Lennon, C. A. (1987): Randomised trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice, Lancet 2 [8550], Seite 57-62. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=2439854](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2439854)
- [79] Doctor, N.; Dick, R.; Rai, R.; Dafnios, N.; Salamat, A.; Whiteway, H.; Dooley, J. und Davidson, B. R. (1999): Results of percutaneous plastic stents for malignant distal biliary obstruction following failed endoscopic stent insertion and comparison with current literature on expandable metallic stents, Eur J Gastroenterol Hepatol 11 [7], Seite 775-80. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=10445799](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10445799)
- [80] Pahernik, S. A.; Dellian, M.; Berr, F.; Tannapfel, A.; Wittekind, C. und Goetz, A. E. (1998): Distribution and pharmacokinetics of Photofrin in human bile duct cancer, J Photochem Photobiol B 47 [1], Seite 58-62. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=10052154](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10052154)
- [81] Wiedmann, M.; Caca, K.; Berr, F.; Schiefke, I.; Tannapfel, A.; Wittekind, C.; Mossner, J.; Hauss, J. und Witzigmann, H. (2003): Neoadjuvant photodynamic therapy as a new approach

- to treating hilar cholangiocarcinoma: a phase II pilot study, *Cancer* 97 [11], Seite 2783-90.  
URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=12767091](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12767091)
- [82] Berr, F.; Tannapfel, A.; Lamesch, P.; Pahernik, S.; Wiedmann, M.; Halm, U.; Goetz, A. E.; Mossner, J. und Hauss, J. (2000): Neoadjuvant photodynamic therapy before curative resection of proximal bile duct carcinoma, *J Hepatol* 32 [2], Seite 352-7. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=10707878](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10707878)
- [83] Ortner, M. E.; Caca, K.; Berr, F.; Liebetrueth, J.; Mansmann, U.; Huster, D.; Voderholzer, W.; Schachschal, G.; Mossner, J. und Lochs, H. (2003): Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study, *Gastroenterology* 125 [5], Seite 1355-63. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=14598251](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14598251)
- [84] Berr, F.; Wiedmann, M.; Tannapfel, A.; Halm, U.; Kohlhaw, K. R.; Schmidt, F.; Wittekind, C.; Hauss, J. und Mossner, J. (2000): Photodynamic therapy for advanced bile duct cancer: evidence for improved palliation and extended survival, *Hepatology* 31 [2], Seite 291-8. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=10655248](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10655248)
- [85] Oertel, M.; Schastak, S. I.; Tannapfel, A.; Hermann, R.; Sack, U.; Mossner, J. und Berr, F. (2003): Novel bacteriochlorine for high tissue-penetration: photodynamic properties in human biliary tract cancer cells in vitro and in a mouse tumour model, *J Photochem Photobiol B* 71 [1-3], Seite 1-10. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=14705633](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14705633)
- [86] Rumalla, A.; Baron, T. H.; Wang, K. K.; Gores, G. J.; Stadheim, L. M. und de Groen, P. C. (2001): Endoscopic application of photodynamic therapy for cholangiocarcinoma, *Gastrointest Endosc* 53 [4], Seite 500-4. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=11275896](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11275896)
- [87] Ortner, M. (2001): Photodynamic therapy in the biliary tract, *Curr Gastroenterol Rep* 3 [2], Seite 154-9. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=11276384](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11276384)

- [88] Becker, T.; Lehner, F.; Bektas, H.; Meyer, A.; Luck, R.; Nashan, B. und Klempnauer, J. (2003): [Surgical Treatment for Hilar Cholangiocarcinoma (Klatskin-tumor)], Zentralbl Chir 128 [11], Seite 928-35. URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=14669113](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14669113)
- [89] Shimada, H.; Endo, I.; Fujii, Y.; Kunihiro, O.; Tanaka, K.; Misuta, K. und Togo, S. (2002): Procedure of extended hilar bile duct resection and its application for hilar cholangiocarcinoma, Hepatogastroenterology 49 [44], Seite 300-5. URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=11995438](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11995438)
- [90] Capussotti, L.; Muratore, A.; Polastri, R.; Ferrero, A. und Massucco, P. (2002): Liver resection for hilar cholangiocarcinoma: in-hospital mortality and longterm survival, J Am Coll Surg 195 [5], Seite 641-7. URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=12437251](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12437251)
- [91] Jonas, S.; Steinmuller, T. und Neuhaus, P. (2001): [Surgical therapy of liver hilus tumors], Chirurg 72 [7], Seite 775-83. URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=11490755](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11490755)
- [92] Neuhaus, P.; Jonas, S.; Settmacher, U.; Thelen, A.; Benckert, C.; Lopez-Hanninen, E. und Hintze, R. E. (2003): Surgical management of proximal bile duct cancer: extended right lobe resection increases resectability and radicality, Langenbecks Arch Surg 388 [3], Seite 194-200. URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=12819970](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12819970)
- [93] Neuhaus, P.; Jonas, S.; Bechstein, W. O.; Lohmann, R.; Radke, C.; Kling, N.; Wex, C.; Lobeck, H. und Hintze, R. (1999): Extended resections for hilar cholangiocarcinoma, Ann Surg 230 [6], Seite 808-18; discussion 819. URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=10615936](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10615936)
- [94] Childs, T. und Hart, M. (1993): Aggressive surgical therapy for Klatskin tumors, Am J Surg 165 [5], Seite 554-7. URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=7683844](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7683844)
- [95] Abouna, G. M.; Preshaw, R. M.; Silva, J. L.; Hollingsworth, W. J.; Hershfield, N. B.; Novak, W.; Shaw, D. T. und Vettters, J. M. (1976): Liver transplantation in a patient with

- cholangiocarcinoma and ulcerative colitis, Can Med Assoc J 115 [7], Seite 615-9. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=184908](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=184908)
- [96] Robles, R.; Figueras, J.; Turrion, V. S.; Margarit, C.; Moya, A.; Varo, E.; Calleja, J.; Valdivieso, A.; Garcia-Valdelcasas, J. C.; Lopez, P.; Gomez, M.; de Vicente, E.; Loinaz, C.; Santoyo, J.; Casanova, D.; Bernardos, A.; Fernandez, J. A.; Marin, C.; Ramirez, P.; Bueno, F. S.; Jaurrieta, E. und Parrilla, P. (2003): Liver transplantation for hilar cholangiocarcinoma: Spanish experience, Transplant Proc 35 [5], Seite 1821-2. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=12962808](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12962808)
- [97] Pascher, A.; Jonas, S. und Neuhaus, P. (2003): Intrahepatic cholangiocarcinoma: indication for transplantation, J Hepatobiliary Pancreat Surg 10 [4], Seite 282-7. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=14598146](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14598146)
- [98] Hassoun, Z.; Gores, G. J. und Rosen, C. B. (2002): Preliminary experience with liver transplantation in selected patients with unresectable hilar cholangiocarcinoma, Surg Oncol Clin N Am 11 [4], Seite 909-21. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=12607579](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12607579)
- [99] Sudan, D.; DeRoover, A.; Chinnakotla, S.; Fox, I.; Shaw, B., Jr.; McCashland, T.; Sorrell, M.; Tempero, M. und Lagnas, A. (2002): Radiochemotherapy and transplantation allow long-term survival for nonresectable hilar cholangiocarcinoma, Am J Transplant 2 [8], Seite 774-9. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=12243499](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12243499)
- [100] Kadry, Z.; Mullhaupt, B.; Renner, E. L.; Bauerfeind, P.; Schanz, U.; Pestalozzi, B. C.; Studer, G.; Zinkernagel, R. und Clavien, P. A. (2003): Living donor liver transplantation and tolerance: a potential strategy in cholangiocarcinoma, Transplantation 76 [6], Seite 1003-6. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=14508370](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14508370)
- [101] Price, P. (2001): Cholangiocarcinoma and the role of radiation and chemotherapy, Hepatogastroenterology 48 [37], Seite 51-2. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=11268997](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11268997)
- [102] Patt, Y. Z.; Hassan, M. M.; Lozano, R. D.; Waugh, K. A.; Hoque, A. M.; Frome, A. I.; Lahoti, S.; Ellis, L.; Vauthey, J. N.; Curley, S. A.; Schnirer, I. und Rajiman, I. (2001): Phase II trial of cisplatin, interferon alpha-2b, doxorubicin, and 5-fluorouracil for biliary tract cancer, Clin

- Cancer Res 7 [11], Seite 3375-80. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=11705850](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11705850)
- [103] Tsavaris, N.; Kosmas, C.; Gouveris, P.; Gennatas, K.; Polyzos, A.; Mouratidou, D.; Tsipras, H.; Margaritis, H.; Papastratis, G.; Tzima, E.; Papadoniou, N.; Karatzas, G. und Papalambros, E. (2004): Weekly gemcitabine for the treatment of biliary tract and gallbladder cancer, Invest New Drugs 22 [2], Seite 193-8. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=14739669](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14739669)
- [104] Chen, J. S.; Lin, Y. C.; Jan, Y. Y. und Liau, C. T. (2001): Mitomycin C with weekly 24-h infusion of high-dose 5-fluorouracil and leucovorin in patients with biliary tract and periampullar carcinomas, Anticancer Drugs 12 [4], Seite 339-43. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=11335790](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11335790)
- [105] Nakajima, T.; Takayama, T.; Miyanishi, K.; Nobuoka, A.; Hayashi, T.; Abe, T.; Kato, J.; Sakon, K.; Naniwa, Y.; Tanabe, H. und Niitsu, Y. (2003): Reversal of multiple drug resistance in cholangiocarcinoma by the glutathione S-transferase-pi-specific inhibitor O1-hexadecyl-gamma-glutamyl-S-benzylcysteinyl-D-phenylglycine ethylester, J Pharmacol Exp Ther 306 [3], Seite 861-9. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=12805482](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12805482)
- [106] Vickers, S. M.; Jhala, N. C.; Ahn, E. Y.; McDonald, J. M.; Pan, G. und Bland, K. I. (2002): Tamoxifen (TMX)/Fas induced growth inhibition of human cholangiocarcinoma (HCC) by gamma interferon (IFN-gamma), Ann Surg 235 [6], Seite 872-8. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=12035045](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12035045)
- [107] Gerhards, M. F.; van Gulik, T. M.; Gonzalez Gonzalez, D.; Rauws, E. A. und Gouma, D. J. (2003): Results of postoperative radiotherapy for resectable hilar cholangiocarcinoma, World J Surg 27 [2], Seite 173-9. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=12616432](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12616432)
- [108] Todoroki, T.; Ohara, K.; Kawamoto, T.; Koike, N.; Yoshida, S.; Kashiwagi, H.; Otsuka, M. und Fukao, K. (2000): Benefits of adjuvant radiotherapy after radical resection of locally advanced main hepatic duct carcinoma, Int J Radiat Oncol Biol Phys 46 [3], Seite 581-7. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=10701737](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10701737)



- [109] Flickinger, J. C.; Epstein, A. H.; Iwatsuki, S.; Carr, B. I. und Starzl, T. E. (1991): Radiation therapy for primary carcinoma of the extrahepatic biliary system. An analysis of 63 cases, *Cancer* 68 [2], Seite 289-94. URL:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=2070327>
- [110] Kurisu, K.; Hishikawa, Y.; Miura, T.; Kanno, H. und Okamoto, E. (1991): Radiotherapy of postoperative residual tumor of bile duct carcinoma, *Radiat Med* 9 [2], Seite 82-4. URL:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=1658858>
- [111] Mahe, M.; Romestaing, P.; Talon, B.; Ardiet, J. M.; Salerno, N.; Sentenac, I. und Gerard, J. P. (1991): Radiation therapy in extrahepatic bile duct carcinoma, *Radiother Oncol* 21 [2], Seite 121-7. URL:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=1866463>
- [112] Minsky, B.; Botet, J.; Gerdes, H. und Lightdale, C. (1992): Ultrasound directed extrahepatic bile duct intraluminal brachytherapy, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23 [1], Seite 165-7. URL:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=1315312>
- [113] Noyes, R. D.; Weiss, S. M.; Krall, J. M.; Sause, W. T.; Owens, J. R.; Wolkov, H. B.; Lanciano, R.; Hanks, G. E. und Hoffmann, J. (1992): Surgical complications of intraoperative radiation therapy: the Radiation Therapy Oncology Group experience, *J Surg Oncol* 50 [4], Seite 209-15. URL:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=1640702>
- [114] Wolkov, H. B.; Graves, G. M.; Won, M.; Sause, W. T.; Byhardt, R. W. und Hanks, G. E. (1992): Intraoperative radiation therapy of extrahepatic biliary carcinoma: a report of RTOG-8506, *Am J Clin Oncol* 15 [4], Seite 323-7. URL:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=1514529>
- [115] Lillemoe, K. D. und Cameron, J. L. (2000): Surgery for hilar cholangiocarcinoma: the Johns Hopkins approach, *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 7 [2], Seite 115-21. URL:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=10982602>
- [116] Schleicher, U. M.; Staatz, G.; Alzen, G. und Andreopoulos, D. (2002): Combined external beam and intraluminal radiotherapy for irresectable Klatskin tumors, *Strahlenther Onkol* 178 [12], Seite 682-7. URL:



- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=12491056](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12491056)
- [117] Bruha, R.; Petrtyl, J.; Kubecova, M.; Marecek, Z.; Dufek, V.; Urbanek, P.; Kodadova, J. und Chodounsky, Z. (2001): Intraluminal brachytherapy and selfexpandable stents in nonresectable biliary malignancies--the question of long-term palliation, *Hepatogastroenterology* 48 [39], Seite 631-7. URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=11462891](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11462891)
- [118] De Vreede, I.; Steers, J. L.; Burch, P. A.; Rosen, C. B.; Gunderson, L. L.; Haddock, M. G.; Burgart, L. und Gores, G. J. (2000): Prolonged disease-free survival after orthotopic liver transplantation plus adjuvant chemoradiation for cholangiocarcinoma, *Liver Transpl* 6 [3], Seite 309-16. URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=10827231](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10827231)
- [119] Kasugai, T. (1975): Recent advances in the endoscopic retrograde cholangiopancreatography, *Digestion* 13 [1-2], Seite 76-99. URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=1104399](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1104399)
- [120] Catarci, M.; Proposito, D.; Guadagni, S.; Tuscano, D.; Flati, G.; Zaraca, F.; Scaccia, M.; Scardamaglia, F. und Carboni, M. (1995): [History of reconstruction following total gastrectomy], *Ann Ital Chir* 66 [3], Seite 319-28. URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=8526300](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8526300)
- [121] Forbes, A. und Cotton, P. B. (1984): ERCP and sphincterotomy after Billroth II gastrectomy, *Gut* 25 [9], Seite 971-4. URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=6469083](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=6469083)
- [122] Katon, R. M.; Bilbao, M. K.; Parent, J. A. und Smith, F. W. (1975): Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with gastrectomy and gastrojejunostomy (Billroth II), A case for the forward look, *Gastrointest Endosc* 21 [4], Seite 164-5. URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=1140534](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1140534)
- [123] Thon, H. J.; Loffler, A.; Buess, G. und Gheorghiu, T. (1983): Is ERCP a reasonable diagnostic method for excluding pancreatic and hepatobiliary disease in patients with a Billroth II resection?, *Endoscopy* 15 [3], Seite 93-5. URL:

- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=6872970](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=6872970)
- [124] Costamagna, G.; Mutignani, M.; Perri, V.; Gabrielli, A.; Locicero, P. und Crucitti, F. (1994): Diagnostic and therapeutic ERCP in patients with Billroth II gastrectomy, *Acta Gastroenterol Belg* 57 [2], Seite 155-62. URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=8053300](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8053300)
- [125] Osnes, M.; Rosseland, A. R. und Aabakken, L. (1986): Endoscopic retrograde cholangiography and endoscopic papillotomy in patients with a previous Billroth-II resection, *Gut* 27 [10], Seite 1193-8. URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=3781333](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=3781333)
- [126] Saini, S. (1997): Imaging of the hepatobiliary tract, *N Engl J Med* 336 [26], Seite 1889-94. URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=9197218](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9197218)
- [127] Semelka, R. C.; Kroeker, M. A.; Shoenut, J. P.; Kroeker, R.; Yaffe, C. S. und Micflikier, A. B. (1991): Pancreatic disease: prospective comparison of CT, ERCP, and 1.5-T MR imaging with dynamic gadolinium enhancement and fat suppression, *Radiology* 181 [3], Seite 785-91. URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=1947098](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1947098)
- [128] Outwater, E. K. und Gordon, S. J. (1994): Imaging the pancreatic and biliary ducts with MR, *Radiology* 192 [1], Seite 19-21. URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=8208936](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8208936)
- [129] Reinhold, C.; Guibaud, L.; Genin, G. und Bret, P. M. (1995): MR cholangiopancreatography: comparison between two-dimensional fast spin-echo and three-dimensional gradient-echo pulse sequences, *J Magn Reson Imaging* 5 [4], Seite 379-84. URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=7549198](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7549198)
- [130] Soto, J. A.; Barish, M. A.; Yucel, E. K.; Siegenberg, D.; Ferrucci, J. T. und Chuttani, R. (1996): Magnetic resonance cholangiography: comparison with endoscopic retrograde cholangiopancreatography, *Gastroenterology* 110 [2], Seite 589-97. URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=8566608](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8566608)

- [131] Hintze, R. E.; Adler, A.; Veltzke, W.; Abou-Rebyeh, H.; Hammerstingl, R.; Vogl, T. und Felix, R. (1997): Clinical significance of magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) compared to endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP), *Endoscopy* 29 [3], Seite 182-7. URL:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=9201467>
- [132] Soto, J. A.; Barish, M. A.; Yucel, E. K.; Clarke, P.; Siegenberg, D.; Chuttani, R. und Ferrucci, J. T. (1995): Pancreatic duct: MR cholangiopancreatography with a three-dimensional fast spin-echo technique, *Radiology* 196 [2], Seite 459-64. URL:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=7617861>
- [133] Bilbao, M. K.; Dotter, C. T.; Lee, T. G. und Katon, R. M. (1976): Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). A study of 10,000 cases, *Gastroenterology* 70 [3], Seite 314-20. URL:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=1248697>
- [134] Ducreux, M.; Liguory, C.; Lefebvre, J. F.; Ink, O.; Choury, A.; Fritsch, J.; Bonnel, D.; Derhy, S. und Etienne, J. P. (1992): Management of malignant hilar biliary obstruction by endoscopy. Results and prognostic factors, *Dig Dis Sci* 37 [5], Seite 778-83. URL:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=1373361>
- [135] Liu, C. L.; Lo, C. M.; Lai, E. C. und Fan, S. T. (1998): Endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic endoprosthesis insertion in patients with Klatskin tumors, *Arch Surg* 133 [3], Seite 293-6. URL:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=9517743>
- [136] Hintze, R. E.; Adler, A.; Veltzke, W. und Abou-Rebyeh, H. (1997): Endoscopic access to the papilla of Vater for endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with billroth II or Roux-en-Y gastrojejunostomy, *Endoscopy* 29 [2], Seite 69-73. URL:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=9101141>
- [137] Jonas, S.; Vogl, T. J.; Schwarz, W. und Neuhaus, P. (1998): [Differential diagnosis and therapy of benign liver tumors], *Ther Umsch* 55 [2], Seite 120-6. URL:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=9545855>

- [138] Ortner, M. A.; Liebetrueth, J.; Schreiber, S.; Hanft, M.; Wruck, U.; Fusco, V.; Muller, J. M.; Hortnagl, H. und Lochs, H. (1998): Photodynamic therapy of nonresectable cholangiocarcinoma, *Gastroenterology* 114 [3], Seite 536-42. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=9496944>
- [139] Earnshaw, J. J.; Hayter, J. P.; Teasdale, C. und Beckly, D. E. (1992): Should endoscopic stenting be the initial treatment of malignant biliary obstruction?, *Ann R Coll Surg Engl* 74 [5], Seite 338-41. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=1384416>
- [140] Gandini, G.; Zanon, E.; Righi, D.; Fonio, P.; Ferrari, A. und Recchia, S. (1990): [Percutaneous transhepatic sphincterotomy], *Radiol Med (Torino)* 80 [6], Seite 893-7. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=2281174>
- [141] Zanon, E.; Righi, D.; Maisano, U.; Regge, D.; Ferrari, A.; Recchia, S. und Gandini, G. (1991): Percutaneous transhepatic sphincterotomy--a report on 3 cases, *Endoscopy* 23 [1], Seite 25-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=2009833>
- [142] Cobourn, C.; Makowka, L.; Ho, C. S.; Taylor, B. und Langer, B. (1986): Percutaneous transhepatic sphincterotomy in the management of biliary tract disease, *Gastrointest Radiol* 11 [3], Seite 273-6. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=3743950>
- [143] Ricci, E.; Bertoni, G.; Conigliaro, R.; Contini, S.; Mortilla, M. G. und Bedogni, G. (1989): Endoscopic sphincterotomy in Billroth II patients: an improved method using a diathermic needle as sphincterotome and a nasobiliary drain as guide, *Gastrointest Endosc* 35 [1], Seite 47-50. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=2920885>
- [144] van Buuren, H. R.; Boender, J.; Nix, G. A. und van Blankenstein, M. (1995): Needle-knife sphincterotomy guided by a biliary endoprosthesis in Billroth II gastrectomy patients, *Endoscopy* 27 [3], Seite 229-32. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=7664700>

- [145] Wurbs, D.; Dammermann, R.; Ossenbger, F. W. und Classen, M. (1978): Descending sphincterotomy of the papilla of Vater through the T-drain under endoscopic view. Variants of endoscopic papillotomy (EPT), Endoscopy 10 [3], Seite 199-203. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=699888>
- [146] Hintze, R. E.; Veltke, W.; Adler, A. und Abou-Rebyeh, H. (1997): Endoscopic sphincterotomy using an S-shaped sphincterotome in patients with a Billroth II or Roux-en-Y gastrojejunostomy, Endoscopy 29 [2], Seite 74-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=9101142>
- [147] Safrany, L.; Neuhaus, B.; Portocarrero, G. und Krause, S. (1980): Endoscopic sphincterotomy in patients with Billroth II gastrectomy, Endoscopy 12 [1], Seite 16-22. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=7353556>
- [148] Hintze, R. E.; Adler, A. und Veltke, W. (1996): Outcome of mechanical lithotripsy of bile duct stones in an unselected series of 704 patients, Hepatogastroenterology 43 [9], Seite 473-6. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=8799379>
- [149] Meyer zum Buschenfelde, K. H. (1990): [Therapeutic decision in gallstone disease from the internal medicine viewpoint], Langenbecks Arch Chir Suppl II Verh Dtsch Ges Chir, Seite 1225-9. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=1983519>
- [150] Siegel, J. H.; Ben-Zvi, J. S. und Pullano, W. E. (1990): Mechanical lithotripsy of common duct stones, Gastrointest Endosc 36 [4], Seite 351-6. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=2210275>
- [151] Vargas, F. und Garnica, E. (1990): [Biliary lithiasis. Non-surgical treatment], G E N 44 [4], Seite 361-4. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=2152278>
- [152] Barish, M. A.; Yucel, E. K.; Soto, J. A.; Chuttani, R. und Ferrucci, J. T. (1995): MR cholangiopancreatography: efficacy of three-dimensional turbo spin-echo technique, AJR Am J Roentgenol 165 [2], Seite 295-300. URL:

- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=7618543](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7618543)
- [153] Soto, J. A.; Yucel, E. K.; Barish, M. A.; Chuttani, R. und Ferrucci, J. T. (1996): MR cholangiopancreatography after unsuccessful or incomplete ERCP, *Radiology* 199 [1], Seite 91-8. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=8633178](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8633178)
- [154] Raper, S. E.; Barker, M. E.; Jones, A. L. und Way, L. W. (1989): Anatomic correlates of bacterial cholangiovenous reflux, *Surgery* 105 [3], Seite 352-9. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=2646743](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2646743)
- [155] Figueras, J.; Llado-Garriga, L.; Lama, C.; Pujol-Rafols, J.; Navarro, M.; Martinez-Villacampa, M.; Dominguez, J.; Sancho, C.; Rafecas, A.; Fabregat, J.; Torras, J.; Ramos, E.; Xiol, X.; Baliellas, C.; Casanovas, T. und Jaurrieta, E. (1998): [Resection as elective treatment of hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor)], *Gastroenterol Hepatol* 21 [5], Seite 218-23. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=9644874](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9644874)
- [156] Deviere, J.; Baize, M.; de Toeuf, J. und Cremer, M. (1988): Long-term follow-up of patients with hilar malignant stricture treated by endoscopic internal biliary drainage, *Gastrointest Endosc* 34 [2], Seite 95-101. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=2835282](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2835282)
- [157] Liguory, C.; Lefebvre, J. F.; Vitale, G.; Bonnel, D. und Cornud, F. (1991): [Endoscopic and transhepatic intubation of malignant bile duct strictures for postoperative jaundice], *Ann Chir* 45 [6], Seite 471-5. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=1929162](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1929162)
- [158] Prat, F.; Chapat, O.; Ducot, B.; Ponchon, T.; Pelletier, G.; Fritsch, J.; Choury, A. D. und Buffet, C. (1998): A randomized trial of endoscopic drainage methods for inoperable malignant strictures of the common bile duct, *Gastrointest Endosc* 47 [1], Seite 1-7. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=9468416](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9468416)
- [159] Peters, R. A.; Williams, S. G.; Lombard, M.; Karani, J. und Westaby, D. (1997): The management of high-grade hilar strictures by endoscopic insertion of self-expanding metal endoprotheses, *Endoscopy* 29 [1], Seite 10-6. URL:

- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=9083730](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9083730)
- [160] Cremer, M.; Deviere, J.; Sugai, B. und Baize, M. (1990): Expandable biliary metal stents for malignancies: endoscopic insertion and diathermic cleaning for tumor ingrowth, *Gastrointest Endosc* 36 [5], Seite 451-7. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=1699836](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1699836)
- [161] Hausegger, K. A.; Thurnher, S.; Bodendorfer, G.; Zollkofer, C. L.; Uggowitz, M.; Kugler, C. und Lammer, J. (1998): Treatment of malignant biliary obstruction with polyurethane-covered Wallstents, *AJR Am J Roentgenol* 170 [2], Seite 403-8. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=9456954](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9456954)
- [162] Ghosh, S. und Palmer, K. R. (1994): Preventing biliary stent occlusion, *Lancet* 344 [8929], Seite 1087-8; author reply 1088-9. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=7934468](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7934468)
- [163] Adler, A.; Abou-Rebyeh, H.; Veltzke, W. ; Wiedenmann, B. und Hintze, R.E. (1999): Diagnostik und endoskopische Therapie beim zentralen Gallengangskarzinom, *Onkologe* 5(6), Seite 490-498.
- [164] Hiatt, J. R.; Quinones-Baldrich, W. J.; Ramming, K. P.; Brems, J. und Busuttil, R. W. (1987): Operations upon the biliary tract during transplantation of the liver, *Surg Gynecol Obstet* 165 [1], Seite 89-93. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=3109048](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=3109048)
- [165] Lerut, J.; Gordon, R. D.; Iwatsuki, S.; Esquivel, C. O.; Todo, S.; Tzakis, A. und Starzl, T. E. (1987): Biliary tract complications in human orthotopic liver transplantation, *Transplantation* 43 [1], Seite 47-51. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=3541321](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=3541321)
- [166] Neuhaus, P.; Blumhardt, G.; Bechstein, W. O.; Steffen, R.; Platz, K. P. und Keck, H. (1994): Technique and results of biliary reconstruction using side-to-side choledochocholedochostomy in 300 orthotopic liver transplants, *Ann Surg* 219 [4], Seite 426-34. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=8161269](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8161269)
- [167] Ringe, B.; Oldhafer, K.; Bunzendahl, H.; Bechstein, W. O.; Kotzerke, J. und Pichlmayr, R. (1989): Analysis of biliary complications following orthotopic liver transplantation, *Transplant*

- Proc 21 [1 Pt 2], Seite 2472-6. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=2652810](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2652810)
- [168] Fisher, A. und Miller, C. H. (1995): Ischemic-type biliary strictures in liver allografts: the Achilles heel revisited?, *Hepatology* 21 [2], Seite 589-91. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=7843733](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7843733)
- [169] Hintze, R. E.; Abou-Rebyeh, H.; Adler, A.; Veltzke, W.; Langrehr, J.; Wiedenmann, B. und Neuhaus, P. (1999): [Endoscopic therapy of ischemia-type biliary lesions in patients following orthotopic liver transplantation], *Z Gastroenterol* 37 [1], Seite 13-20. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=10091279](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10091279)
- [170] Nakamura, K.; Murase, N.; Becich, M. J.; Furuya, T.; Todo, S.; Fung, J. J.; Starzl, T. E. und Demetris, A. J. (1993): Liver allograft rejection in sensitized recipients. Observations in a clinically relevant small animal model, *Am J Pathol* 142 [5], Seite 1383-91. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=8494042](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8494042)
- [171] Sanchez-Urdazpal, L.; Batts, K. P.; Gores, G. J.; Moore, S. B.; Sterioff, S.; Wiesner, R. H. und Krom, R. A. (1993): Increased bile duct complications in liver transplantation across the ABO barrier, *Ann Surg* 218 [2], Seite 152-8. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=8342994](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8342994)
- [172] Sebagh, M.; Farges, O.; Kalil, A.; Samuel, D.; Bismuth, H. und Reynes, M. (1995): Sclerosing cholangitis following human orthotopic liver transplantation, *Am J Surg Pathol* 19 [1], Seite 81-90. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=7802140](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7802140)
- [173] Hintze, R. E.; Adler, A.; Veltzke, W.; Abou-Rebyeh, H.; Felix, R. und Neuhaus, P. (1997): Endoscopic management of biliary complications after orthotopic liver transplantation, *Hepatogastroenterology* 44 [13], Seite 258-62. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=9058155](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9058155)
- [174] Li, S.; Stratta, R. J.; Langnas, A. N.; Wood, R. P.; Marujo, W. und Shaw, B. W., Jr. (1992): Diffuse biliary tract injury after orthotopic liver transplantation, *Am J Surg* 164 [5], Seite 536-40. URL:



- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=1443384](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1443384)
- [175] Otto, G.; Roeren, T.; Golling, M.; Datsis, K.; Hofmann, W. J.; Herfarth, C. und Theilmann, L. (1995): [Ischemic type lesions of the bile ducts after liver transplantation: 2 years results], Zentralbl Chir 120 [6], Seite 450-4. URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=7543717](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7543717)
- [176] Parc, Y.; Frileux, P.; Balladur, P.; Delva, E.; Hannoun, L. und Parc, R. (1997): Surgical strategy for the management of hilar bile duct cancer, Br J Surg 84 [12], Seite 1675-9. URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=9448613](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9448613)
- [177] Wagner, H. E.; Ballmer, F. T. und Blumgart, L. H. (1987): [Hepatic portal tumor--today], Schweiz Med Wochenschr 117 [52], Seite 2104-12. URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=2829350](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2829350)
- [178] Lillemoe, K. D. (1994): Current status of surgery for Klatskin tumors, Curr Opin Gen Surg, Seite 161-7. URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=7583956](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7583956)
- [179] Thuluvath, P. J.; Rai, R.; Venbrux, A. C. und Yeo, C. J. (1997): Cholangiocarcinoma: a review, Gastroenterologist 5 [4], Seite 306-15. URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=9436006](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9436006)
- [180] ten Hoopen-Neumann, H.; Gerhards, M. F.; van Gulik, T. M.; Bosma, A.; Verbeek, P. C. und Gouma, D. J. (1999): Occurrence of implantation metastases after resection of Klatskin tumors, Dig Surg 16 [3], Seite 209-13. URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=10436369](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10436369)
- [181] Verbeek, P. C.; Van der Heyde, M. N.; Ramsoekh, T. und Bosma, A. (1990): Clinical significance of implantation metastases after surgical treatment of cholangiocarcinoma, Semin Liver Dis 10 [2], Seite 142-4. URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=2162566](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2162566)
- [182] Soyer, P.; Pelage, J. P.; Dufresne, A. C.; Boudiaf, M. und Rymer, R. (1998): Abdominal wall metastatic tumor seeding along a percutaneous abscess drainage tract, AJR Am J Roentgenol 171 [6], Seite 1643-4. URL:

- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=9843305](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9843305)
- [183] Roayaie, S.; Guarrera, J. V.; Ye, M. Q.; Thung, S. N.; Emre, S.; Fishbein, T. M.; Guy, S. R.; Sheiner, P. A.; Miller, C. M. und Schwartz, M. E. (1998): Aggressive surgical treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma: predictors of outcomes, *J Am Coll Surg* 187 [4], Seite 365-72. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=9783782](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9783782)
- [184] Abou-Rebyeh, H.; Borgmann, V.; Nagel, R. und Al-Abadi, H. (2001): DNA ploidy is a valuable predictor for prognosis of patients with resected renal cell carcinoma, *Cancer* 92 [9], Seite 2280-5. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=11745282](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11745282)
- [185] Rickaert, F.; Gelin, M.; van Gansbeke, D.; Lambilliotte, J. P.; Verhest, A.; Pasteels, J. L.; Kloppel, G. und Kiss, R. (1992): Computerized morphonuclear characteristics and DNA content of adenocarcinoma of the pancreas, chronic pancreatitis, and normal tissues: relationship with histopathologic grading, *Hum Pathol* 23 [11], Seite 1210-5. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=1427750](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1427750)
- [186] Ghadimi, B. M.; Sackett, D. L.; Difilippantonio, M. J.; Schrock, E.; Neumann, T.; Jauho, A.; Auer, G. und Ried, T. (2000): Centrosome amplification and instability occurs exclusively in aneuploid, but not in diploid colorectal cancer cell lines, and correlates with numerical chromosomal aberrations, *Genes Chromosomes Cancer* 27 [2], Seite 183-90. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=10612807](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10612807)
- [187] Heselmeyer, K.; Schrock, E.; du Manoir, S.; Blegen, H.; Shah, K.; Steinbeck, R.; Auer, G. und Ried, T. (1996): Gain of chromosome 3q defines the transition from severe dysplasia to invasive carcinoma of the uterine cervix, *Proc Natl Acad Sci U S A* 93 [1], Seite 479-84. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=8552665](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8552665)
- [188] Ried, T.; Knutzen, R.; Steinbeck, R.; Blegen, H.; Schrock, E.; Heselmeyer, K.; du Manoir, S. und Auer, G. (1996): Comparative genomic hybridization reveals a specific pattern of chromosomal gains and losses during the genesis of colorectal tumors, *Genes Chromosomes Cancer* 15 [4], Seite 234-45. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=8703849](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8703849)

- [189] Deprez, C.; Vangansbeke, D.; Fastrez, R.; Pasteels, J. L.; Verhest, A. und Kiss, R. (1993): Nuclear DNA content, proliferation index, and nuclear size determination in normal and cirrhotic liver, and in benign and malignant primary and metastatic hepatic tumors, *Am J Clin Pathol* 99 [5], Seite 558-65. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=8493949](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8493949)
- [190] Ried, T.; Liyanage, M.; du Manoir, S.; Heselmeyer, K.; Auer, G.; Macville, M. und Schrock, E. (1997): Tumor cytogenetics revisited: comparative genomic hybridization and spectral karyotyping, *J Mol Med* 75 [11-12], Seite 801-14. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=9428610](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9428610)
- [191] Abou-Rebyeh, H.; Al-Abadi, H.; Jonas, S.; Rotter, I.; Bechstein, W. O. und Neuhaus, P. (2002): DNA analysis of cholangiocarcinoma cells: prognostic and clinical importance, *Cancer Detect Prev* 26 [4], Seite 313-9. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=12430636](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12430636)
- [192] Iwatsuki, S.; Todo, S.; Marsh, J. W.; Madariaga, J. R.; Lee, R. G.; Dvorchik, I.; Fung, J. J. und Starzl, T. E. (1998): Treatment of hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumors) with hepatic resection or transplantation, *J Am Coll Surg* 187 [4], Seite 358-64. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=9783781](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9783781)
- [193] El Rassi, Z. E.; Partensky, C.; Scoazec, J. Y.; Henry, L.; Lombard-Bohas, C. und Maddern, G. (1999): Peripheral cholangiocarcinoma: presentation, diagnosis, pathology and management, *Eur J Surg Oncol* 25 [4], Seite 375-80. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=10419707](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10419707)
- [194] Iachino, C.; Catsicojannis, N. und Dallera, F. (1998): Prognostic significance of tumor DNA content in carcinoma of the hepatic duct confluence, *J Exp Clin Cancer Res* 17 [4], Seite 425-30. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=10089062](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10089062)
- [195] Farley, D. R.; Weaver, A. L. und Nagorney, D. M. (1995): "Natural history" of unresected cholangiocarcinoma: patient outcome after noncurative intervention, *Mayo Clin Proc* 70 [5], Seite 425-9. URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=7537346](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7537346)

- [196] Verbeek, P. C.; Van Leeuwen, D. J.; Van Der Heyde, M. N. und Gonzalez Gonzalez, D. (1991): Does additive radiotherapy after hilar resection improve survival of cholangiocarcinoma? An analysis in sixty-four patients, *Ann Chir* 45 [4], Seite 350-4. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=1648329>
- [197] Nimura, Y. (1993): Staging of biliary carcinoma: cholangiography and cholangioscopy, *Endoscopy* 25 [1], Seite 76-80. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=8384103>
- [198] Sugiyama, M.; Atomi, Y.; Wada, N.; Kuroda, A. und Muto, T. (1996): Endoscopic transpapillary bile duct biopsy without sphincterotomy for diagnosing biliary strictures: a prospective comparative study with bile and brush cytology, *Am J Gastroenterol* 91 [3], Seite 465-7. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=8633492>
- [199] Ponchon, T.; Gagnon, P.; Berger, F.; Labadie, M.; Liaras, A.; Chavaillon, A. und Bory, R. (1995): Value of endobiliary brush cytology and biopsies for the diagnosis of malignant bile duct stenosis: results of a prospective study, *Gastrointest Endosc* 42 [6], Seite 565-72. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=8674929>
- [200] Heyder, N. (1991): [Diagnosis of gastroenterologic diseases with sonography. Part 2: Gallbladder and bile ducts], *Fortschr Med* 109 [32], Seite 655-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=1769632>
- [201] Tio, T. L.; Cheng, J.; Wijers, O. B.; Sars, P. R. und Tytgat, G. N. (1991): Endosonographic TNM staging of extrahepatic bile duct cancer: comparison with pathological staging, *Gastroenterology* 100 [5 Pt 1], Seite 1351-61. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=2013380>
- [202] Takayasu, K.; Ikeya, S.; Mukai, K.; Muramatsu, Y.; Makuuchi, M. und Hasegawa, H. (1990): CT of hilar cholangiocarcinoma: late contrast enhancement in six patients, *AJR Am J Roentgenol* 154 [6], Seite 1203-6. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=2159688>
- [203] Tham, T. C.; Carr-Locke, D. L.; Vandervoort, J.; Wong, R. C.; Lichtenstein, D. R.; Van Dam, J.; Ruymann, F.; Chow, S.; Bosco, J. J.; Qaseem, T.; Howell, D.; Pleskow, D.; Vannerman, W. und Libby, E. D. (1998): Management of occluded biliary Wallstents, *Gut* 42 [5], Seite 703-7.

URL:

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=9659168](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9659168)

- [204] Hintze, R. E.; Adler, A.; Veltzke, W.; Ramani, N. V. und Abou-Rebyeh, H. (1997): Management of traction wire fracture complicating mechanical basket lithotripsy, Endoscopy 29 [9], Seite 883-5. URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=9476774](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9476774)
- [205] Abou-Rebyeh, H.; Veltzke-Schlieker, W.; Radke, C.; Steinmuller, T.; Wiedenmann, B. und Hintze, R. E. (2003): Complete bile duct sequestration after liver transplantation, caused by ischemic-type biliary lesions, Endoscopy 35 [7], Seite 616-20. URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=12822100](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12822100)

## **Danksagung**

Mein herzlicher Dank gilt all jenen freundlichen und liebenswerten Menschen, die mich auf meinem bisherigen Lebensweg unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Chef, Herrn Professor Dr. Bertram Wiedenmann (Direktor der Medizinischen Klinik m. S. Hepatologie und Gastroenterologie, Charité, Campus Virchow-Klinikum, Berlin) für seine stets großzügige Unterstützung meiner wissenschaftlichen und klinischen Tätigkeit.

Meinem Lehrer der Endoskopie, Herrn Dr. R.E. Hintze, möchte ich in besonderer Weise dafür danken, dass er mir die Kunst der gastroenterologischen Endoskopie über viele Jahre in seiner ganzen Breite und Tiefe vermittelt und gelehrt hat.

Meinen Kollegen und jahrelangen Weggefährten, Herrn Dr. W. Veltke-Schlieker und Dr. A. Adler, danke ich für die stets kollegiale Unterstützung und Hilfsbereitschaft bei unserer gemeinsamen endoskopischen Tätigkeit in jahrelanger Tag- und Nachtarbeit. Auch den anderen Kollegen und Pflegekräften in der Endoskopie gilt mein herzlicher Dank für Ihre jahrelange Unterstützung.

Meinem Freund und Kollegen, Priv.-Doz. Dr. H. Al-Abadi, danke ich für die selbstlose und freundschaftliche Hilfe und Zusammenarbeit auf dem Gebiet der Zytologie und DNA-Zytometrie. Auch seiner Assistentin, Frau I. Rotter, bin ich für Ihre kompetente Tätigkeit zu großem Dank verpflichtet.

Professor Dr. P. Neuhaus (Direktor der Chirurgischen Klinik, Charité, Campus Virchow-Klinikum, Berlin) danke ich für die großzügige Unterstützung seiner Klinik. Die Zusammenarbeit mit den Kollegen der chirurgischen Klinik war stets erfrischend und bereichernd.

Prof. Dr. F. Körber (Institut für Molekularbiologie und Biochemie der Freien Universität Berlin) verhalf mir nach meinem Medizinstudium als Chef zu einer biochemischen Ausbildung und dem Beginn einer wissenschaftlichen Laufbahn. Seinem herzlichen Wesen und seiner freundlich-geduldigen Umgangsform habe ich viel zu verdanken. Prof. Dr. W. Reutter (Institut für Molekularbiologie und Biochemie der Freien Universität Berlin) danke ich für seine großzügige wissenschaftliche Unterstützung während meiner molekularbiologischen Forschungsarbeiten.

Meine Familie bildet die fruchtbare Basis aus liebevollem Verständnis und Geduld, ohne die meine klinische und wissenschaftliche Tätigkeit nicht möglich gewesen wäre. Meinen Geschwistern, Faikah, Fadija und Hamed danke ich für Ihre ständige Hilfsbereitschaft und hilfreiche Unterstützung. Ich möchte mich ganz herzlich bei meiner Frau, Hatoof, bedanken, die mich immer liebevoll unterstützt hat und meinen beiden Kindern, Suha und Dara, die leider viele Stunden auf mich verzichten mussten. Auch möchte ich meinen Eltern, Louay und Helga, ganz herzlich für Ihre jahrzehntelange herzliche Unterstützung danken, die mir zu dem verholfen hat, was ich erreichen konnte.

## **Lebenslauf**

12.10.1961	Geburt in Frankfurt am Main
1968 – 74	Grundschule (Karl-May Grundschule, Berlin)
1974 – 80	Gymnasium (Albrecht-Dürer Oberschule, Berlin)
1980	Abitur (Albrecht-Dürer Oberschule, Berlin)
1980-86	Studium der Humanmedizin, Freie Universität Berlin
15.12.1986	Approbation für Humanmedizin an der Freie Universität Berlin
15.12.1989	Medizinische Promotion bei Prof. Dr. med. H. Hahn, Freie Universität Berlin am Institut für Mikrobiologie und Infektionsimmunologie mit dem Thema: "Untersuchung der Allergie vom verzögerten Typ gegen Mykobakterien und Listerien in der Haut von Meerschweinchen."
16.12.1986 - 31.12.1987	Assistenzarzt in der urologisch-chirurgische Facharztpraxis von Dr. med. L. Abou-Rebyeh, Berlin.
01.01.1988 - 31.12.1992	Wissenschaftlicher Mitarbeiter bei Prof. Dr. F. Körber am Institut für Molekularbiologie und Biochemie, Freie Universität Berlin.
01.01.1993 - 31.12.1996	Assistenzarzt in der Abteilung für Innere Medizin mit Schwerpunkt Gastroenterologie - Medizinische Klinik (Leiter: Prof. Dr. E.-O. Riecken), Universitätsklinikum Benjamin Franklin, Freie Universität Berlin.
01.01.1996 – 31.07.1996	Gastarzt in der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie, (Direktor: Prof. Dr. H. Hampl), Universitätsklinikum Charité, Campus Virchow-Klinikum, Humboldt-Universität zu Berlin.
01.08.1996 – 29.2.2004	Assistenzarzt in der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie, (Direktor: Prof. Dr. B. Wiedenmann), Universitätsmedizin Charité, Campus Virchow-Klinikum, Humboldt-Universität zu Berlin.
23.02.2000	Anerkennung zum Facharzt für Innere Medizin
02.07.2003	Anerkennung zur Schwerpunktbezeichnung Gastroenterologie

## **Eidesstattliche Erklärung**

gemäß Habilitationsordnung der Medizinischen Fakultät Charité:

Hiermit erkläre ich, dass

- keine staatsanwaltschaftlichen Ermittlungsverfahren gegen mich anhängig sind,
- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde bzw. welchen Ausgang ein durchgeführtes Habilitationsverfahren hatte;
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfaßt, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen wurden, sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlerinnen oder Wissenschaftlern und technischen Hilfskräften und die Literatur vollständig angegeben sind,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Berlin den 8.3.2004

Hassan Abou-Rebyeh